

SOLITÄRE DYSPLASTISCHE
LÄSIONEN (FLACHE ADENOME)
DER MAGENSCHLEIMHAUT

HISTOLOGISCHE, MORPHOMETRISCHE
UND HISTOCHEMISCHE
UNTERSUCHUNG

Albert Semmelmayr

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554619_0020

Aus dem Pathologischen Institut des Städt. Krankenhauses Landshut
Vorstand: Prof. Dr. K. L. Heilmann

**SOLITÄRE DYSPLASTISCHE LÄSIONEN (FLACHE ADENOME)
DER MAGENSCHLEIMHAUT**

**HISTOLOGISCHE, MORPHOMETRISCHE UND HISTO-
CHEMISCHE UNTERSUCHUNG**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Albert Semmelmayr

aus
Regensburg

Jahr
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. L. Heilmann

Mitberichterstatter: 1. Prof. Dr. M. Eder
2. Prof. Dr. H. Goerke

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.1987

An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders bei Herrn Prof. Dr. K. L. Heilmann für dessen überaus freundliche und fachlich ausgezeichnete Unterstützung, die er mir in jeder Phase dieser Arbeit zukommen ließ, bedanken.

Mein Dank gilt ferner Herrn S. Metzenauer für die Mithilfe bei der Auswahl der statistischen Programme.

Den Mitarbeitern des histologischen Labors danke ich für die Anfertigung der Präparate.

Landshut, Mai 1986

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINFÜHRUNG

- 1.1. Der Begriff der "Präkanzerose" allgemein und speziell beim Magen
- 1.2. Die Unterscheidung zwischen präkanzerösen Konditionen und Läsionen
- 1.3. Präkanzeröse Konditionen des Magens
 - 1.3.1. Die chronisch atrophische Gastritis
 - 1.3.2. Die intestinale Metaplasie
 - 1.3.3. Die Magenpolypen
 - 1.3.4. Der operierte Magen
 - 1.3.5. Der Morbus Menetrier
 - 1.3.6. Die perniziöse Anämie
 - 1.3.7. Das Magenulkus
 - 1.3.8. Die Acanthosis nigricans
 - 1.3.9. Die familiäre Karzinombelastung
- 1.4. Die präkanzerösen Läsionen des Magens
 - 1.4.1. Die Dysplasien der Magenschleimhaut
 - 1.4.2. Das Adenom des Magens
 - 1.4.3. Die Borderline-Läsion (bzw. flaches Adenom)
- 1.5. Ziel der Untersuchungen

2. MATERIAL UND METHODIK

3. ERGEBNISSE

- 3.1. Alter und Geschlecht
- 3.2. Die Lokalisation der Dysplasien
- 3.3. Der endoskopische Befund
- 3.4. Gastritische Veränderungen in der Umgebung der Dysplasien
- 3.5. Die histologische Struktur der Dysplasien
- 3.6. Parameter der zellulären Atypie
 - 3.6.1. Die Kernpleomorphie
 - 3.6.2. Die Kernhyperchromasie
 - 3.6.3. Die Kernmehrreihigkeit
 - 3.6.4. Die Verschiebung der Kern-Plasma-Relation
 - 3.6.5. Das Vorliegen von Nukleolen
- 3.7. Die Mitosen in der Dysplasie
 - 3.7.1. Die Verbreiterung der Proliferationszone
 - 3.7.2. Atypische Mitosen
 - 3.7.3. Die Zunahme der Mitosengröße

- 3.8. Die Mukosubstanzen in der Dysplasie
- 3.9. Die Mukosubstanzen in der umgebenden intestinalen Metaplasie
- 3.10. Die Panethzellen in der Dysplasie
- 3.11. Intraepitheliale Lymphozyten
- 3.12. Die endokrin-aktiven Zellen in der Dysplasie
- 3.13. Das Auftreten von Karzinomen
4. DISKUSSION
5. ZUSAMMENFASSUNG
6. LITERATUR
7. ANHANG

1. EINFÜHRUNG

Neben der Beurteilung ihres malignen Potentials spielt die möglichst frühe Erkennung im Hinblick auf die Prognose maligner Neoplasien eine entscheidende Rolle. Deshalb wurden auch in der Gastroenterologie auf röntgenologischem und endoskopischem Gebiet ständig Verbesserungen angestrebt, so daß man heute in der Lage ist, schon makroskopisch sehr kleine Veränderungen der Magenschleimhaut zu erkennen und zu biopsieren. Auf diese Weise werden zunehmend mögliche Vorläuferstadien des Magenkarzinoms erfaßt, bei denen sich dann aber für den Pathologen oft auch Schwierigkeiten bei der Beurteilung der biologischen Wertigkeit ergeben.

1.1. Der Begriff der "Präkanzerose" allgemein und speziell beim Magen

Unter dem Begriff "Präkanzerosen" werden heute ganz allgemein Veränderungen zusammengefaßt, auf deren Boden, statistisch gesichert, häufiger bösartige Tumoren entstehen. Das bedeutet nicht, daß sich unweigerlich ein Malignom entwickeln muß. Vielmehr handelt es sich bei einer Präkanzerose "nur" um einen Hinweis auf bzw. ein Zeichen für eine bestehende erhöhte Wahrscheinlichkeit einer malignen Entartung. Man unterscheidet dabei zwischen obligaten Präkanzerosen (Veränderungen mit hohem Entartungsrisiko in relativ kurzem Zeitintervall wie die familiäre Polyposis intestini oder das Xeroderma pigmentosum) und fakultativen Präkanzerosen (Veränderungen mit niedriger Entartungstendenz wie z.B. Colitis ulcerosa oder die proliferierende Mastopathie der Mamma). Diese Untergliederung ist jedoch beim Magen unbefriedigend, da es keine statistisch gesicherten Aussagen über die Wahrscheinlichkeit der malignen Entartung bestimmter Magenschleimhautveränderungen gibt. Der Pathologe, der ein durch Biopsie gewonnenes Magenpräparat mit einer eventuell vorhandenen suspekten Veränderung zu beurteilen hat, muß aber auf dem Boden der histologischen Diagnose eine Empfehlung über das weitere Procedere abgeben, wobei unnötig aggressive Therapie, soweit möglich, vermieden werden soll. Um dabei Hilfestellung zu geben, wurde von der WHO 1972 vorgeschlagen, ganz allgemein zwischen präkanzerösen Konditionen und

Läsionen zu unterscheiden (253).

1.2. Die Unterscheidung zwischen präkanzerösen Konditionen und Läsionen

Wie eben erwähnt, wurde diese Form der Untergliederung der Präkanzerösen erstmals 1972 von der WHO vorgeschlagen. Dabei ist die präkanzeröse Kondition am besten als Krankheit zu verstehen, die mit einem signifikant erhöhtem Risiko einhergeht, an Krebs zu erkranken oder, anders ausgedrückt, als Zustand auf dessen Boden vermehrt maligne Neoplasien auftreten können. Natürlich bedarf ein solcher klinischer Begriff auch noch einer morphologischen Interpretation. Im Gegensatz zur präkanzerösen Kondition stellt die präkanzeröse Läsion eine umschriebene, histologisch genau definierte Gewebsveränderung dar, in der ein Malignom häufiger entsteht als im davon nicht befallenen Organ. Dieser Art der Untergliederung folgen mittlerweile auch viele Autoren, wie z.B. Serck-Hanssen (220), Grundmann (78), Morson et al (163) oder Heilmann u. Lux (90), die sich mit dem Problem eventuell präkanzeröser Magenschleimhautveränderungen beschäftigt haben. Dabei entsteht laut Oehlert (188) eine präkanzeröse Läsion des Magens immer aus einer präkanzerösen Kondition heraus, wobei eine zunehmende Zelldifferenzierung (und damit abnehmende Neutralschleimproduktion) sowie eine gesteigerte Proliferationstätigkeit (mit allmählicher Zunahme der Kerngröße) die entscheidende Rolle spielen sollen. Ob dies zutrifft, sei dahingestellt. Zumindestens kann man aber sagen, daß sich präkanzeröse Läsionen der Magenschleimhaut meist in Mägen mit präkanzerösen Konditionen finden (90).

1.3. Präkanzeröse Konditionen des Magens

Der Begriff der "präkanzerösen Kondition" umfaßt, wie bereits ausgeführt wurde, ein breites Feld, das vom klinischen Begriff (z.B. der familiären Karzinombelastung) bis hin zum morphologisch definierten Krankheitsbild (z.B. des Morbus Menetrier) reicht. All den in diesem Feld enthaltenen Punkten ist aber eines gemeinsam, nämlich die Tatsache eines signifikant erhöhten Risikos an Krebs zu erkranken. Die in den folgenden Abschnitten behandelten Konditionen des Magens

werden und/oder wurden als "präkanzerös" diskutiert.

1.3.1. Die chronisch atrophische Gastritis

Die Diagnose "chronisch atrophische Gastritis" kann nur histologisch gestellt werden, wobei die wesentlichen Merkmale, die Entzündung und die Atrophie der spezifischen Drüsen des Magens, gegeben sein müssen. Sie wird in Gegenden mit einer erhöhten Krebserkrankungsrate häufiger (22, 88, 101, 227), in früherem Alter und auch in größerer Ausdehnung (24, 26, 88) gestellt als anderswo, was unter anderem dazu veranlaßte, die chronisch atrophische Gastritis als präkanzeröse Kondition zu verstehen. Diese Vorstellung erlitt dahingehend eine Einschränkung, daß dies nur für den, allerdings auch in der BRD häufigeren, "intestinalen Typ" des Magenkarzinoms zutrifft (86). Nun stellt aber die chronisch atrophische Gastritis (auch unter Mitberücksichtigung der intestinalen Metaplasie) einen zu häufigen Befund dar, als daß man daraus für einen betroffenen Patienten ein gesteigertes Karzinomrisiko ableiten könnte (88, 163). Aus diesem Grunde wurde schon früh versucht, in Risikogebieten mit gesteigerter Magenkarzinominzidenzrate bestimmte Gastritisformen herauszucharakterisieren, die sich von der banalen, häufigen und allgemeinen chronisch atrophischen Gastritis unterscheiden. So differenzierten Strickland und Mackay (234) bereits 1973 zwischen einem Typ A und einem Typ B der chronisch atrophischen Gastritis, wobei zunächst zur Frage stand, welchem (und ob überhaupt einem) der beiden Typen die entscheidende Rolle als Karzinommatrix zuzuordnen sei. Heute gilt vor allem die auf immundestruktiven Prozessen beruhende chronisch atrophische Gastritis vom Typ A als Schleimhautveränderung im Sinne einer präkanzerösen Kondition (90), zumal sie häufig mit einer perniziösen Anämie vergesellschaftet ist. Dieser Typ beginnt von der Korpusmukosa aus (bei normaler oder nur leicht entzündlich veränderter Antrumschleimhaut) und geht mit Achlorhydrie und Hypergastrinämie einher. Belegzellantikörper sind in den meisten Fällen nachzuweisen. Die häufigere, banale Antrumgastritis vom Typ B mit pylorokardialer Ausbreitungstendenz, bei der die Ulzera ventrikuli vorkommen, kann dagegen nur mit Einschränkungen als präkanzeröse Kondition aufgefaßt werden. Sie ist nur dann als solche zu werten,



wenn floride entzündliche Prozesse sowie Nekrosen im Drüsenhalsbereich (also in der Regenerationszone der Mukosa) festgestellt werden, oder wenn gleichzeitig eine sulfomuzin-produzierende intestinale Metaplasie zu erkennen ist (88, 90). Der Entzündung und der Atrophie der spezifischen Drüsen selbst kommt wahrscheinlich eine größere Bedeutung als präkanzeröse Kondition zu als einem der beiden Subtypen der chronisch atrophischen Gastritis, da eine neue Untersuchung (197) keinen statistischen Magenkarzinominzidenzunterschied zwischen Typ A und Typ B der chronisch atrophischen Gastritis ergab. Weitere Untergliederungen der chronisch atrophischen Gastritis, wie z.B. in eine "Autoimmune Chronic Gastritis" (ACG), eine "Hypersecretory Chronic Gastritis" (HCG) und eine "Environmental Chronic Gastritis" (ECG) (27) brachten auch keine wesentlich neuen Erkenntnisse. Die Tendenz geht dahin, die Rolle der chronisch atrophischen Gastritis als präkanzeröse Kondition kritisch zu überdenken (247) und nicht wie in der Vergangenheit üblich weit zu überschätzen. So sind auch neue, mit Hilfe moderner statistischer Verfahren gewonnene Daten, wie z.B. von Sipponen et al (229) mit Skepsis zu beurteilen. Sipponen et al nennen nämlich in ihrer Studie für die schwere Form der Antrum-chronisch atrophischen Gastritis (die sich meist durch vollständige Intestinalisation auszeichnet) ein gegenüber dem Magengesunden 18-fach gesteigertes Risiko, daß in der solchermaßen veränderten Schleimhaut an irgendeiner Stelle ein Karzinom gefunden wird. Die Wahrscheinlichkeit, daß sich in den nächsten 10 Jahren ein Karzinom entwickelt, schwankt laut Sipponen et al in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht bei einer bestehenden chronisch atrophischen Gastritis zwischen 0,9 % (50 - 55 jährige Frauen) und 30 % (72 - 75 jährige Männer). Kritik an diesen Zahlen ist vor allem in zweifacher Hinsicht anzumelden. Zum einen bleibt der "diffuse Typ" des Magenkarzinoms, der, wie man mittlerweile weiß (26, 56, 85, 112, 129, 130), bevorzugt in normaler oder nur leicht veränderter Magenschleimhaut entsteht, unberücksichtigt. Zum anderen sind noch zu wenig detaillierte Erkenntnisse über die Entstehung des Krebses aus einer chronisch atrophischen Gastritis, insbesondere über den Einfluß bestimmter exogener Faktoren, bekannt, als daß man solche orts- und zeitabhängig gewonnenen Zahlen

als allgemein gültig anerkennen könnte, zumal sie sehr hoch gegriffen sein dürften. Abschließend sei gesagt, daß die chronisch atrophische Gastritis wohl zu Recht als Veränderung im Sinne einer "präkanzerösen Kondition" gilt, daß aber dem häufigen Befund "chronisch atrophische Gastritis" nur dann wirklich klinische Bedeutung zukommt, wenn zusätzlich Schleimhautveränderungen wie enterokolische Metaplasie oder Dysplasie diagnostiziert werden (was eben bei der chronisch atrophischen Gastritis auch häufiger der Fall ist).

1.3.2. Die intestinale Metaplasie

Bei der "intestinalen Metaplasie" handelt es sich um das Auftreten von Darmschleimhautinseln im Magen (mit saumtragenden Enterozyten, Panethzellen und endokrin-aktiven Zellen), die durch Zottenbildung dünn darmähnlichen oder durch Ausbildung tiefer Krypten dickdarmähnlichen Charakter haben können. Die intestinale Metaplasie wird heute ganz allgemein als Folge der Umbau- und atrophischen Vorgänge angesehen, die sich im Rahmen einer langdauernden chronisch atrophischen Gastritis abspielen, d.h. die intestinale Metaplasie nimmt mit steigendem Alter in ihrer Häufigkeit zu. Ähnlich der chronisch atrophischen Gastritis korreliert die intestinale Metaplasie mit einer erhöhten Krebsinzidenzrate, wie Untersuchungen in Gebieten mit einem erhöhten Krebserrkrankungsrisiko zeigten (22, 24, 33). Das gehäufte Auftreten von intestinalen Metaplasien in Krebsmägen (67, 158), die häufige Beobachtung von Zellen mit Bürstensäumen in Magenkarzinomen (104, 147, 200) sowie der gelegentlich beobachtete, direkte Übergang von einer intestinalen Metaplasie in ein Karzinoma-in-situ bzw. ein Frühkarzinom (159, 183) führten dazu, die intestinale Metaplasie ganz generell als Vorläuferveränderung eines Magenkarzinoms zu sehen. Dagegen spricht aber einfach, wie auch bei der chronisch atrophischen Gastritis, die zu große Häufigkeit des Befundes "intestinale Metaplasie", insbesondere auch in der Umgebung von benignen Magenulzera, weshalb bei Vorliegen von intestinaler Metaplasie in einer Biopsie nicht einfach auf ein Karzinom geschlossen werden darf (110). Eder et al (52) und später auch Cornet et al (20) unterschieden daher zwischen einer ruhenden, ausgereiften intestinalen Metaplasie

und einer sogenannten proliferierenden intestinalen Metaplasie, bei der schnell teilende, proliferationstüchtige Zellen in die oberen Kryptenanteile verlagert sind. Weniger die regelrecht differenzierte, mit Zottenbildung einhergehende intestinale Metaplasie als vielmehr die wenig differenzierte, proliferierende intestinale Metaplasie führen ihrer Meinung nach bei Wegfall der entzündlichen Veränderungen (und damit des Zellersatzbedarfs) zu einem gesteigerten Entartungsrisiko. Die Tatsache, daß die mit Ulzera ventrikuli vergesellschaftete intestinale Metaplasie vor allem ausdifferenzierte Darmzellen wie Enterozyten und Panethzellen enthält, in der Karzinom-intestinalen Metaplasie dagegen nur wenige dieser Zellen, großteils aber sulfomuzin - produzierende Becherzellen zu finden sind, wurde dann als erstes von Heilmann u. Höpker (84) beschrieben. Durch Becherzellmetaplasie (Zunahme der Becherzellzahl und -größe sowie Produktion einer veränderten Schleimqualität, nämlich Sulfomuzine, was durch histochemische Untersuchungen nachgewiesen wurde) käme es zu einer Kolonisation der intestinalen Metaplasie, was als Rückschritt von einer hochdifferenzierten, den verschiedenen Anforderungen entsprechenden "dünndarmähnlichen" Metaplasie in eine relativ primitive "dickdarmähnliche" Metaplasie zu werten sei (87). Diese "enterokolische Metaplasie" könne als Matrix eines Großteils der Karzinome vom intestinalen Typ angesehen werden (85, 86, 87), habe aber auch Beziehungen zum diffusen Typ (87). Auch von anderen Autoren (105, 106, 217, 228) wurden Untersuchungen hinsichtlich des Färbeverhaltens der von der Metaplasie produzierten Schleime durchgeführt. Unter gleichzeitiger Berücksichtigung von Studien über die Enzymausstattung der intestinalen Metaplasie (143), in denen gezeigt werden konnte, daß bestimmten Varianten der intestinalen Metaplasie die normale dünndarmtypische Enzymausstattung (Alk. Phosphatase, Aminopeptidase, Trehalase) fehlt, wurde die intestinale Metaplasie in einen normalen, kompletten Typ I und einen inkompletten Typ II aufgeteilt. In Zusammenhang mit diesem inkompletten Typ II wurden jeweils nicht immer identische, aber doch sehr ähnliche Subtypen der Metaplasie beschrieben, die signifikant häufiger mit dem intestinalen Typ des Magenkarzinoms vergesellschaftet waren und die histochemisch und

enzymatisch Dickdarmschleimhaut ähnelten. Jass und Filipe (107) sprachen von instabilen, wandelhaften Metaplasieformen und schlugen vor, Metaplasie mit sulfomuzinproduzierenden Becherzellen und apikal sulfomuzinenthaltenden Epithelien (was der enterokolischen Metaplasie von Heilmann u. Höpker (87) entspricht) als Schleimhautveränderung im Sinne einer präkanzerösen Kondition zu werten. Dabei wurde aber immer wieder die Frage diskutiert, ob es sich bei dem gehäuftem Auftreten dieser "intestinalen Metaplasie"-Formen in der Umgebung von Karzinomen um ein reaktives Phänomen handeln könnte. Somit würde das Karzinom die primäre, die intestinale Metaplasie nur die sekundäre Veränderung darstellen. Der Nachweis von apikal sulfomuzinenthaltenden Epithelien, wie sie in den obengenannten Varianten der intestinalen Metaplasie auch beschrieben worden waren, in den präkanzerösen Läsionen "Adenom" (107) und "schwere Dysplasie" (194) beendete diese Diskussion zugunsten der intestinalen Metaplasie als primäre Veränderung. Zusammenfassend kann man sagen, daß der komplette oder Typ I der intestinalen Metaplasie morphologisch, histochemisch und enzymatisch Dünndarmschleimhaut entspricht, d.h. es finden sich büstensaumtragende Enterozyten, Panethzellen, aber auch Becherzellen, die Aktivität der alkalischen Phosphatase und der Aminopeptidase kann nachgewiesen werden, und es werden vorwiegend dünndarmtypische, N-acetylierte Sialomuzine produziert. Die Entstehung dieser häufigen Form der intestinalen Metaplasie ist wahrscheinlich auf den Einfluß bestimmter exogener Faktoren sowie auf entzündliche Veränderungen zurückzuführen, was auch die zunehmende Häufigkeit in höherem Alter erklärt. Die komplette intestinale Metaplasie kann nicht als präkanzeröse Kondition bezeichnet werden, wenn man von einer, von Teglebjärg und Nielsen (241) beschriebenen Spielart der Typ I-intestinalen Metaplasie absieht, bei der dies noch strittig ist. Der umstrittene Subtyp fand sich in Form eingestreuter kleiner Herde in der, Karzinome vom intestinalen Typ umgebenden, intestinalen Metaplasie und war signifikant mit dem intestinalen Typ des Magenkarzinoms vergesellschaftet. Das Verhältnis reifer, absorptiver Zellen zu Becherzellen war dabei deutlich zugunsten der letzteren verschoben, wobei von diesen hauptsächlich dickdarmtypische, 0-

acetylierte Sialomuzine und ganz wenig Sulfomuzine produziert wurden. Auch Jass (106) konnte einen solchen Fall beobachten, wo von deutlich mehr vorhandenen Becherzellen nur O-acetylierte Sialomuzine sezerniert wurden. Ob es sich bei dieser atypischen, kompletten intestinalen Metaplasie wirklich um eine Veränderung im Sinne einer präkanzerösen Kondition handelt, konnte aber noch nicht geklärt werden.

Die als inkomplette oder Typ II bezeichneten Varianten der intestinalen Metaplasie, die teils noch aus normaler Magenschleimhaut, teils aus metaplastisch veränderter Mukosa bestehen, besitzen im Gegensatz zur kompletten intestinalen Metaplasie keine reifen, absorptiven Zellen. Vielmehr sind diese durch schleimsezernierende Epithelien ersetzt. Außerdem finden sich natürlich auch wieder Becherzellen. Histochemisch kann die Typ II-intestinale Metaplasie nochmals aufgeteilt werden. Die oben beschriebenen, schleimbildenden Epithelzellen produzieren dabei in der von Jass (106, 109) als Typ IIa bezeichneten Form nur Neutralschleime, während von den Becherzellen N-acetylierte Sialomuzine und wenig Sulfomuzine sezerniert werden. Diese Typ IIa-intestinale Metaplasie ist genau wie die dünndarm-ähnliche Typ I-intestinale Metaplasie nicht als präkanzerös zu werten. Das trifft aber nicht für die nach Heilmann u. Höpker (87) als enterokolische Metaplasie, nach Jass (106, 109) als Typ IIb-intestinale Metaplasie zu benennende Form der inkompletten intestinalen Metaplasie zu, bei der die Epithelzellen fast ausschließlich Sulfomuzine, die Becherzellen ebenfalls oder teils N-acetylierte Sialomuzine produzieren. O-acetylierte Sialomuzine können hier nicht nachgewiesen werden, weshalb auch die Bezeichnung "colonic-type" für diese Variante als nicht gerechtfertigt erscheint. Dieser Subtyp ist mit Sicherheit eine Schleimhautveränderung, die mit einem signifikant erhöhtem Risiko einhergeht an Krebs zu erkranken, wobei die vermehrte Produktion von Sulfomuzinen nicht so sehr eine frühe, neoplastische Transformation, als vielmehr eine zelluläre Anpassung unter der ständigen Einwirkung karzinogener Faktoren widerspiegelt (109). Die Sulfomuzinproduktion hat somit eine Schutzfunktion, was aber auch die Entwicklung neoplastischer Zellklons ermöglicht, die ohne besonderen Schutz zugrundegehen würden (109).

1.3.3. Die Magenpolypen

Umschriebene Schleimhautvorwölbungen ins Lumen von unterschiedlicher Größe und Form werden allgemein als Polypen bezeichnet. Im Magen unterscheidet man dabei, ähnlich dem Kolon, zwischen nicht-neoplastischen und neoplastischen Polypen. Der häufigste nicht-neoplastische, epitheliale Magenpolyp ist mit ca. 50 % die foveoläre (fokale) Hyperplasie (202). Dieser kleine, höchstens bohngroße, breitbasig aufsitzende Polyp wird durch einen gutartigen, proliferativen Prozeß, der von den Foveolen oder der Leistenoberfläche ausgeht, verursacht. Die Grübchen sind verlängert, und die Leisten nehmen papilläre Struktur an. In der Umgebung von floriden erosiven Prozessen weist die fokale foveoläre Hyperplasie manchmal noch unreife, undifferenzierte Zellen, zahlreiche (aber noch normale) Mitosen sowie eine papillär verzweigte Struktur, oft mit kleinen zystischen Formationen, auf und wird daher häufig fälschlicherweise als dysplastische Epithelveränderung beschrieben. Es handelt sich aber nur um einen aktuellen regeneratorschen Vorgang in der Umgebung heilender Ulzera und Erosionen, wobei nach Abklingen der Entzündung die foveoläre (fokale) Hyperplasie als Polyp zurückbleibt. Von dieser umschriebenen, fokalen Form ist die diffuse foveoläre Hyperplasie bei chronischer Gastritis zu unterscheiden (wohl aber nicht immer in der Realität zu trennen), während der entzündlich reaktive oder hyperplastische Polyp der älteren Literatur dazugehört. Zu erwähnen wäre noch, daß die fokale foveoläre Hyperplasie in der reifen Form, also mit ausdifferenzierten Zellen, oft in der Nachbarschaft von Tumoren, insbesondere von Läsionen der Submukosa, zu finden ist (54). Dahinter kann sich dann zum Beispiel, was aber ausgesprochen selten ist, ein oberflächlich nicht zu erkennendes Karzinom vom diffusen Typ verbergen. Die fokale foveoläre Hyperplasie ist mit Sicherheit keine präkanzeröse Kondition, sondern ein gutartiger, regenerativer Prozeß. Ein weiterer nicht-neoplastischer Polyp ist der für den Magen organotypische hyperplasiogene Polyp. Dabei wäre zu bemerken, daß im angelsächsischen Sprachraum die Untergliederung zwischen fokaler foveolärer Hyperplasie und hyperplasiogenem Polypen nicht üblich ist. Dennoch erscheint sie uns, schon allein im Hinblick auf die

unterschiedliche Bedeutung der beiden Polypentypen als präkanzeröse Bedingung, gerechtfertigt. Der etwas seltenere (202), ebenfalls überall im Magen (54), aber in höherem Alter als die foveoläre (fokale) Hyperplasie auftretende hyperplasiogene Polyp kann sich aus einer solchen entwickeln (167). Dazu würde der Befund von Laxen et al (132) passen, daß sowohl die fokale foveoläre Hyperplasie als auch der hyperplasiogene Polyp signifikant mit der, die Korpusmucosa betreffenden Gastritis vom Typ A vergesellschaftet sind. Histologisch ist der hyperplasiogene Polyp durch hyperplastische, verlängerte Grübchen gekennzeichnet, die mit zystisch erweiterten, drüsigen Strukturen kommunizieren. Die Tunica propria ist nach Elster (54) aufgelockert, zeigt insbesondere oberflächennah eine oft schon angiomähnliche Kapillarisation und enthält aufgesplitterte Bündel der Muscularis mucosae. Das Gesamtbild dieses, wie schon gesagt, für den Magen organotypischen Polypen wird aber eindeutig durch die verlängerten und erweiterten Grübchen bestimmt. Diese werden, obwohl manchmal auch Drüsenzellen zu sehen sind, vor allem von Epithel vom foveolären Typ ausgekleidet, und man findet keine Anzeichen für eine bestehende Proliferationstendenz. Gelegentlich zeigen sich auch eingestreute Becherzellen, aber eine vollständige Intestinalisation der Grübchen ist nur selten zu erkennen. Dagegen kann man vor allem in der nächsten Umgebung von aktuellen, oberflächlichen Erosionen am Polypen entdifferenziertes, abgeflachtes Epithel beobachten, dessen Zytoplasma sich stärker anfärben läßt, und wo die Zellkerne der auskleidenden Epithelzellen mäßig pleomorph sind. Diese Zell- und Kernunregelmäßigkeiten sind als Folge eines Regenerationsversuches bei oberflächlichen Nekrosen am Polypen anzusehen (54). Eine Bedeutung im Hinblick auf ein gesteigertes Entartungsrisiko kommt diesem Befund normalerweise aber nicht oder doch nur wenig zu. Die maligne Potenz des hyperplasiogenen Polypen, sprich die Fähigkeit zur direkten malignen Transformation, ist an sich strittig. Nach Elster (54) besitzt er wohl nicht per se die Potenz zur malignen Entartung. Hingegen haben wiederholt andere Autoren (90, 155, 195) die Entstehung eines Karzinoms in oder auf einem hyperplasiogenen Polypen beschrieben. Nach Ming und Goldman (146) zeigen sogar 1 - 2 % aller hyperplasiogenen

Polypen einen Übergang in ein Karzinom. Damit würde die Malignitätsrate der hyperplasiogenen Polypen der Malignitätsrate der kleinen, tubulären Kolonadenome entsprechen oder diese sogar noch geringfügig übertreffen. Dazu kommen Verlaufsbeobachtungen aus Japan (114), wo von 93 hyperplasiogenen Polypen 3 in ein Adenom und 2 in ein Adenokarzinom übergingen. Wichtiger als eine eventuell mögliche direkte maligne Transformation erscheint uns aber die Tatsache, daß in Mägen mit hyperplasiogenen Polypen häufiger an anderer Stelle ein nicht mit den Polypen in Verbindung stehendes Karzinom gefunden wurde als in Nichtpolypenmägen (4, 146, 243). Nach Rösch (204) soll sogar bei 10 – 20 % der Patienten mit hyperplasiogenen Polypen an anderer Stelle ein simultanes Magenkarzinom zu finden sein, während wiederum von anderen Autoren niedrigere Koinzidenzzahlen (Ottenjahn et al (193): 1,4 %; Elster (59): 2,6 %) angegeben wurden. Ungeachtet dieser unterschiedlichen Zahlen kommt dem hyperplasiogenen Polypen eine Indikatorfunktion als Hinweis auf eine kranke Schleimhaut mit der Möglichkeit der Karzinomentstehung im Sinne einer präkanzerösen Kondition zu. Dementsprechend sollte in Mägen mit solchen Polypen auch die unauffällig erscheinende Schleimhaut sorgfältig untersucht und wiederholt biopsiert werden. Alle hyperplasiogenen Polypen über 1 cm sollte man darüberhinaus vollständig abtragen (90, 155), da ansonsten ein wenn auch nur mit geringer Wahrscheinlichkeit vorhandenes Frühkarzinom übersehen werden könnte. Noch häufiger als die hyperplasiogenen Polypen sind die Drüsenkörperzysten des Magens (202), die nur noch von der Inzidenz der fokalen foveolären Hyperplasie übertroffen werden. Es handelt sich dabei um linsengroße, polypöse Vorwölbungen der Magenschleimhaut, die vor allem in der Korpusmukosa (55), aber auch, wenngleich seltener, in der Antrum- und Anastomosenschleimhaut (202) beobachtet werden können. Drüsenkörperzysten können in jedem Lebensalter auftreten, wobei Voraussetzung für das Auftreten eine morphologisch weitgehend intakte oder zumindest nicht ausgeprägt strukturell veränderte Schleimhaut ist (89). Die meisten Drüsenkörperzysten sind ektatische Foveolen oder Drüsenschläuche. Dementsprechend hängt die Zystenwandauskleidung im wesentlichen von der Lage der Zysten im Drüsenkörper ab. Daß heißt, im

oberen Drittel überwiegen foveoläre Epithelien, im mittleren und unteren Drittel Drüsenzellen, wobei deutlich Haupt- und Belegzellen zu identifizieren sind (89). Ursächlich dürfte eine funktionell bedingte Änderung der Qualität und Quantität der Sekretion der beteiligten Magenschleimhautzellen zugrundeliegen (89). Drüsenkörperzysten sind somit als harmlose, reversible, nicht-neoplastische, polypöse Veränderungen der Magenschleimhaut anzusehen. Eine Bedeutung im Sinne einer präkanzerösen Kondition kommt ihnen aber sicher nicht zu. Neben den eben genannten epithelialen, nicht-neoplastischen Magenpolypen gibt es noch eine ganze Reihe von nicht-neoplastischen Magenpolypen mesenchymalen Ursprungs. Dazu gehört auch der für den Magen organotypische sog. "entzündlich-fibromatöse Polyp", der wahrscheinlich eine gemeinsame Entität mit dem eosinophilen Magengranulom und dem Neurinom mit Eosinophilie darstellt. Lediglich Faserelemente der Muscularis mucosae sind in den Tumorprozeß mit einbezogen, während die übrige Schleimhaut mehr oder weniger vollständig intakt ist (218). Dieser Polyp ist absolut gutartig (58). Die übrigen mesenchymalen, nicht-neoplastischen Magenpolypen stehen ebenfalls in keinem Zusammenhang mit dem Magenkarzinom. Auch der hamartomatöse Peutz-Jeghers-Polyp, der bei 24 % der Patienten mit Peutz-Jeghers-Syndrom (3) meist multipel im Magen gefunden wird, besitzt kein signifikantes malignes Potential (161). Zustande kommt dieser Peutz-Jeghers-Polyp durch nicht-neoplastische Proliferation der Muscularis mucosae (161) und der ortsständigen Drüsenformationen (249). Hauptsymptom der autosomal vererbten Krankheit ist die typische Lippenmelanose bzw. periorale Hautpigmentierung, die in 95 % aller Fälle gefunden wird (206). Auch beim Cronkhite-Canada-Syndrom finden sich ausgeprägte Polypen in Magen und Darm zusammen mit Hautpigmentierungen. Diese Pigmentierungen erstrecken sich aber im Gegensatz zum Peutz-Jeghers-Syndrom weiter auf Hals, Unterarme, Finger und Körperfalten (169). Weitere Symptome des Cronkhite-Canada-Syndroms sind Alopezie, Nagelveränderungen trophischer Natur und Diarrhoen mit Proteinverlust. Die Polypen in Magen und Darm weisen eine nur wenig entzündlich infiltrierte, ödematöse Lamina propria mit häufigen, zystischen Dilatationen der Drüsenschläuche auf (161). Das

Cronkhite-Canada-Syndrom ist eine ausgesprochen nicht-familiäre Erkrankung mit Manifestation nach dem 40. Lebensjahr ohne Zeichen für maligne Entartung (169).

Wie bereits zu Beginn erwähnt, gibt es dann, neben den eben besprochenen nicht-neoplastischen Magenpolypen, noch die neoplastischen Magenpolypen. Hierbei handelt es sich schon um präkanzeröse Läsionen bzw. um Veränderungen im Sinne eines Karzinoma-in-situ, weshalb in diesem Abschnitt nur kurz darauf eingegangen werden soll. Ausführlich werden diese Veränderungen in einem späteren Abschnitt behandelt. Zu den neoplastischen Magenpolypen gehören zweifellos die Adenome. Dies sind primär benigne Tumoren des Drüsenepithels mit wechselnden Graden von Atypie und mit papillären und/oder tubulären Strukturen. Sie entstehen durch neoplastische Proliferation der Drüsenhalszellen (= wenig differenziertes Adenom) oder des Drüsenkörpers (= hoch differenziertes Adenom) bevorzugt im Kardia- sowie Antrum-Pylorus-Bereich. Adenome der Magenschleimhaut sind sehr selten (0,3 %), zeigen aber eine hohe Entartungstendenz (bis zu 2/3 bei Johansen (113)), weshalb sie zu den präkanzerösen Läsionen des Magens gehören. Auch die breitbasig aufsitzenden Polypen, die von japanischen Autoren als Borderline-Läsion bezeichnet wurden, sind nichts anderes als Adenome. Nach Elster (54) handelt es sich um Vorstadien zum Frühkarzinom I oder IIa, die durch Proliferation der Drüsenhalszellen mit primärer Atypie der Zellen entstehen. Dabei soll das Zellbild die Zuordnung zu Hyperplasie oder Neoplasie nicht ermöglichen (54). Unserer Meinung nach ist die Borderline-Läsion aber eindeutig als Adenom anzusehen, welches durch neoplastische Proliferation entsteht. In diesem Sinne ist die Borderline-Läsion auch als präkanzeröse Läsion zu werten. Die Frühkarzinome I und IIa schließlich sind echte Adenokarzinome, deren Infiltration auf Mukosa und Submukosa begrenzt ist, unabhängig von eventuell vorhandenen Lymphmetastasen. Typ I hat makroskopisch echte Polypenform, während Typ IIa als polypöse Schleimhautverdickung imponiert. Es handelt sich dabei aber, und das sei abschließend nochmals gesagt, bereits um voll entwickelte Karzinome vom intestinalen Typ.

1.3.4. Der operierte Magen

Sektionsstatistiken und retrospektive Langzeitbeobachtungen zeigen eine Disposition des operierten Magens für die Entwicklung eines Magenkarzinoms. In diesem Zusammenhang wurde der Begriff des Magenstumpfkarcinoms (nach einer Magenteilresektion) bzw. des Anastomosencarcinoms (nach Anlage einer Gastroenterostomie) geprägt. Definitionsgemäß handelt es sich dabei um ein Malignom, welches mindestens 5 Jahre oder später nach einer ersten Operation entstanden ist, wobei diese Operation wegen einer benignen Läsion durchgeführt worden sein muß (69, 93). In Europa stellt der Krebs im Magenstumpf in den letzten 10 Jahren einen relativ häufigen Befund dar (18, 79, 126), was in Zusammenhang mit der Zunahme der Magenresektionen bei benignen Grundleiden etwa 20 Jahre vorher gesehen werden muß. Bekanntlich entwickelt sich ja das Magenstumpfkarcinom im Durchschnitt 20 - 25 Jahre nach einer Magenerstopoperation. Im angelsächsischen Raum (51, 157), aber auch in Japan (40), wo ansonsten eine überdurchschnittlich hohe Krebsinzidenzrate vorliegt, gilt der Krebs im Magenstumpf hingegen als ausgesprochene Seltenheit. Eigentlich wäre auch nach einer Magenteilresektion eine Abnahme der Karzinominzidenz entsprechend der Verkleinerung der Fläche zu erwarten, zumal bei einer Zweidrittelresektion das Antrum, in dem die Mehrzahl aller Magenkarzinome lokalisiert sind, entfernt wird. Stalsberg und Taksdal (232) fanden dementsprechend innerhalb eines Zeitraums von 15 Jahren nach einer Magenresektion eine um 50 % verminderte Karzinomhäufigkeit, verglichen mit einem alterskorrelierten Kontrollkollektiv. Mit zunehmendem Abstand zur Operation, insbesondere etwa vom 15 Jahr post operationem an, wächst aber sprunghaft die Krebsinzidenzrate im operierten Magen, um dann auch deutlich über der Krebsinzidenzrate des nicht operierten Magens zu liegen zu kommen (8, 18, 66, 72, 93, 122, 233, 242). Männer erkrankten 4 - 7 mal häufiger an einem Magenstumpfkarcinom als Frauen (125, 157), dies wahrscheinlich bedingt durch die Ulkusdisposition des männlichen Geschlechts, was zur Erstopoperation führte. Vom histologischen Bild her handelt es sich vor allem um Karzinome vom intestinalen Typ (191, 201), aber auch Karzinome vom diffusen Typ

oder Mischtypen sind möglich. Dabei scheint das Auftreten des Magenstumpfkarcinoms nicht von der Art der benignen Grunderkrankung abzuhängen, ~~weswegen~~ der die Erstoperation durchgeführt wurde (8, 66, 122). Zu beachten ist aber, daß einige Autoren (1, 72) von einer achtfach höheren Karzinominzidenz nach Magenresektionen wegen eines Ulkus ventrikuli im Vergleich zum Ulkus duodeni berichten. Weniger das Ulkus als vielmehr die chronisch atrophische Gastritis mit intestinaler Metaplasie, die dem Ulkus ventrikuli im Gegensatz zum Ulkus duodeni (hier keine chronisch atrophische Gastritis mit intestinaler Metaplasie, sondern nur chronisch atrophische Gastritis (85) und das auch seltener (144)) vorangeht und es überhaupt erst möglich macht, dürfte für diesen Befund verantwortlich sein.

Nun interessiert natürlich hinsichtlich der Beurteilung des operierten Magens als mögliche präkanzeröse Bedingung der Faktor, um den sich das Risiko an einem Magenkarzinom zu erkranken beim Magenteilreserzierten gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. In älteren Untersuchungen wird dieses Risiko 20 Jahre nach Operation als doppelt bis dreifach erhöht beziffert (18, 126, 198, 232). Gerade in neuerer Zeit werden aber auch Zweifel an der hohen Rate der Magenstumpfkarcinome 15 - 25 Jahre post operationem geäußert (92). Dabei wird die erhöhte Karzinominzidenz des operierten Magens nicht als Folge des Eingriffs angesehen, sondern ganz einfach als Funktion des Alters verstanden. Diese Ansicht ist aber umstritten. Einigkeit herrscht zumindestens darüber, daß das Ausmaß des vergrößerten Risikos an einem Krebs im Restmagen zu erkranken von der Art des vorangegangenen Operationsverfahrens beeinflusst wird. Nur Magen-reserzierte mit günstigen Wachstumsbedingungen, sprich refluxintensiven Anastomosen, werden gegenüber dem Normalpatienten vermehrt vom Krebs betroffen. Ein solches Operationsverfahren per excellence ist die klassische Billroth-II-Methode ohne Braunsche Fußpunktanastomose mit obligatem Reflux über eine retrokolische Gastroenterostomie. Der chronische Reflux von Galle und Duodenalsekret bei diesem Anastomosentyp führt zu einer gesteigerten Karzinominduktion im Magenstumpf (40). Bei der refluxfreien, gastroenteralen Anastomose nach Roux, aber auch beim refluxarmen

Billroth-I-Magen wird das Magenstumpfkarcinom selten beobachtet (40, 48, 72). Dabei ist allerdings zu beachten, daß die Billroth-I-Methode nur sehr selten durchgeführt wird (127), so daß statistisch gesicherte Zahlen nicht zur Verfügung stehen. Neben dem gewählten Operationsverfahren sind natürlich auch bei der Beurteilung des Karzinomrisikos im Restmagen die morphologischen Veränderungen zu berücksichtigen, die im Anastomosensbereich nach der Erstoperation im Laufe der Zeit zu finden sind. Domellöf und Mitarbeiter (49) konnten zeigen, daß bei 97 % der Magenresezierten eine chronische Gastritis vorliegt. Diese sog. Anastomosengastritis ist in der Regel ein diffuser Prozeß, der schon relativ frühzeitig nach der Resektion in der Anastomosenschleimhaut beobachtet werden kann. Sie kann jahrelang unverändert bestehen bleiben oder in eine chronisch atrophische Gastritis mit intestinaler Metaplasie übergehen (90). Dann ergibt sich die gleiche Problematik wie bei der Gastritis vom Typ B im nicht operierten Magen (90). Fokale Hyperplasien, foveoläre Zysten und submukös verlagerte, zystische Drüsenformationen lassen sich weiter häufig nachweisen (154). Alle diese morphologischen Veränderungen erklären aber noch nicht die besondere Disposition des operierten Magens für das Magenkarzinom. Einige Autoren untersuchten daher das Vorkommen von Magenstumpfpolyphen, zum Teil mit der besonderen Fragestellung, ob sich ein für den operierten Magen spezifischer Polypentyp mit eventuell erhöhter Entartungstendenz klassifizieren läßt. Eine Studie von Dirschmid et al (44) kommt zu dem Schluß, daß wie auch im nicht operierten Magen im Magenstumpf Polyphen nur selten zu finden sind (0,7 %). Sehr häufig aber wird für den Magenstumpf als eigene Polyphenform die sogenannte "Gastritis cystica polyposa" zitiert (120). Diese stets an der Gastroenteroanastomose gelegene Läsion (45) besteht aus einzelnen oder einer Vielzahl von 1 - 5 cm großen, polypösen Vorwölbungen (138). Morphologisches Korrelat dieser meist breitbasig aufsitzenden Polyphen sind mukoide Drüsen mit zystischen Ausweitungen, wobei immer kollagene Faserbündel mit Bündel glatter Muskulatur der hypertrophischen Muscularis mucosae teilweise in die verbreiterte Lamina propria hineinragen. Im Gewebe findet man Lymphozyten- und

Plasmazellaggregate; das die Grübchen auskleidende Epithel zeigt zahlreiche Mitosefiguren. Oft sind große Retentionszysten in die Submukosa verlagert, was von Franzin (64) als tiefgehende Form der Gastritis cystica polyposa beschrieben worden ist. Obwohl die Gastritis cystica polyposa in mancher Studie sogar den möglichen präkanzerösen Läsionen zugeordnet wird (65), stellt sie wahrscheinlich doch nur eine harmlose reaktive Veränderung der Anastomosenschleimhaut als Folge der besonderen Verhältnisse im operierten Magen dar. Ebenfalls als harmlos anzusehen ist der teleangiektatische Anastomosenpolyp, der zumeist an der B-II-Gastrojejunostomie Jahrzehnte nach der Resektion und bei alten Patienten auftritt. Dabei handelt es sich nur um eine polypös entwickelte Granulationsgewebsbildung, die sicher nichts mit dem Magenstumpfkarcinom zu tun hat bzw. bestenfalls differentialdiagnostisch von diesem abzugrenzen ist (46). Größere Beachtung im Hinblick auf das gesteigerte Karzinomrisiko verdienen die Dysplasien im Resektionsmagen. Eine Studie von Borchard et al (10) zeigt, daß insbesondere im Billroth-II-Resektionsmagen ohne Braunsche Enteroanastomose Dysplasien vom Grad II oder III etwa doppelt so häufig zu finden sind als in einer alterskorrelierten Kontrollgruppe. Die dysplastischen Veränderungen traten vor allem in Resektionsmägen mit chronisch atrophischer Gastritis und intestinaler Metaplasie und somit insbesondere bei Patienten, die wegen eines Ulkus ventrikuli operiert worden waren, auf. Auch in anderen Untersuchungen wird von einer erhöhten Dysplasieinzidenz im operierten Magen berichtet (170). Offerhaus et al (190) nennen sogar 2 Fälle, wo bei der erneuten Untersuchung eines operierten Magens mit schwerer Dysplasie dann ein Karzinom gefunden wurde. Zusammenfassend kann man sagen, daß der operierte Magen wohl zu Recht als präkanzeröse Kondition zu werten ist, wenn bei einem jungen Menschen wegen eines benignen Grundleidens ein refluxintensives Operationsverfahren durchgeführt werden muß. Der einzige Tumormarker im operierten Magen sind dabei wahrscheinlich die Dysplasien der Anastomosenschleimhaut, die eine Bereitschaft des betroffenen Schleimhautareals zur Entwicklung neoplastischer Prozesse anzeigen.

Wird daher im operierten Magen der Befund "schwere Dysplasie" erhoben, so sind engmaschige Kontrollen (wiederholt viele Biopsien aus dem ganzen Anastomosenbereich) zu fordern.

1.3.5. Der Morbus Menetrier

Der "Morbus Menetrier" ist morphologisch durch das Vorkommen von Riesenfalten der Magenschleimhaut mit foveolärer Hyperplasie charakterisiert (19), wobei es sich um kein völlig einheitliches Krankheitsbild handelt. Der foveolären Hyperplasie liegt eine numerische Hyperplasie der schleimbildenden Zellen zugrunde (19), was zu einer Verbreiterung der Mukosa auf bis zu 2,5 mm führt, wovon mindestens 2/3 auf die Foveolen entfallen. Die Zahl der Haupt- und Belegzellen ist meist vermindert, die Drüsen sind oft geschlängelt oder zystisch ausgeweitet (41, 50, 71, 80). Eine entzündliche Infiltration der Lamina propria fehlt oder ist in unterschiedlichem Schweregrad ausgebildet. Die Schleimhaut kann Erosionen aufweisen (19). Meist ist von diesen Veränderungen der gesamte Magen betroffen und dabei die große Kurvatur am schwersten verändert. Bei mehr fokalem Befall sind die Korpus- und Fundusregion bevorzugt, während Antrum- und Kardiabereich selten betroffen sind (19). Von der klinischen Symptomatik her steht der gastrale Eiweißverlust im Vordergrund. Die Diagnose "Morbus Menetrier" wird dabei an sich selten gestellt und zwar 3 mal häufiger und im Mittel 10 Jahre später (6 gegenüber 5 Jz.) bei Männern als bei Frauen (19). Sowohl Langzeitverläufe als auch spontane Rückbildungen, wobei die Krankheit in eine atrophisierende Gastritis mit Achlorhydrie einmünden kann, sind beschrieben worden (19, 134). Dabei konnte auch mehrfach bei einer späteren Untersuchung von einem Magenfrühkarzinom auf dem Boden eines Morbus Menetrier berichtet werden (184, 251). Auffallenderweise findet sich aber trotz vorangehender engmaschiger Kontrollen häufig ein Karzinom im fortgeschrittenen Stadium (205), was den Schluß zuläßt, daß es sich zumindestens teilweise beim Morbus Menetrier um eine reaktive foveoläre Hyperplasie bei bestehendem Karzinom handeln könnte. In einem anderen Teil der Fälle wird eine immunologische Reaktion auf Nahrungs- und andere Antigene als auslösender Faktor diskutiert (19).

Da von verschiedenen Autoren eine etwa 10 mal höhere Karzinominzidenz nach langjährigem Krankheitsverlauf angegeben wird (19, 38), ist im Morbus Menetrier doch eine präkanzeröse Bedingung zu sehen (ungeachtet der Frage, ob diese Zahlen zu hoch gegriffen sind oder nicht). Daher sollte man noch mehr als beim Magengesunden auf eventuell vorhandene Schleimhautveränderungen wie enterokolische Metaplasie oder Dysplasie achten.

1.3.6. Die perniziöse Anämie

Die sogenannte "perniziöse Anämie" wird durch eine fehlende Vitamin B 12 - Resorption verursacht, die auf einem Intrinsic-Faktor-Mangel beruht. Dabei ist die Korpusschleimhaut der Betroffenen relativ früh im Vergleich zur Normalbevölkerung im Sinne einer chronisch atrophisierenden Gastritis verändert (123, 124). Diese schwankt von Fall zu Fall in ihrer Ausprägung (140, 185, 230), ist aber immer vorhanden. Die Antrumschleimhaut hingegen kann vollkommen intakt sein (30, 32, 81, 247), obwohl sie oft ebenfalls das Bild einer chronisch atrophischen Gastritis aufweist (29, 98, 102, 140, 244). Somit liegt wahrscheinlich in der Mehrzahl der Fälle eine, die Korpuschleimhaut von Beginn an in Mitleidenschaft ziehende, Typ A-Gastritis vor. Darauf deutet auch die bei der Typ A-Gastritis häufige (141, 234), bei der perniziösen Anämie stete (14) Achlorhydrie hin. Ein bei beiden zu findender erhöhter Gastrinspiegel und eine Assoziation von Typ A-Gastritis und perniziöser Anämie auf familiärer Ebene (247) sind weitere Beweise für das häufigere Vorhandensein einer Typ A-Gastritis bei perniziöser Anämie. Natürlich kann aber auch eine weit expandierte Gastritis vom Typ B (wie sie z.B. oft in Zusammenhang mit einem Ulkus ventrikuli, daß im Angulusbereich oder noch höher lokalisiert ist, vorliegt (28)) bei der perniziösen Anämie vorliegen bzw. im Rahmen der Expansion zur Achlorhydrie führen. Wahrscheinlich erreichen aber nur vereinzelt Typ B-Gastritiden ein "perniziöse-Anämie-fähiges" Expansionsausmaß mit Achlorhydrie. In jedem Fall sind die Gastritiden, insbesondere die sofort die Korpusregion betreffende immunologisch bedingte Typ A-Gastritis, bei der sich übrigens relativ häufig Veränderungen wie enterokolische Metaplasie

oder Dysplasie nachweisen lassen (25), als primäre Veränderung anzusehen, die der perniziösen Anämie vorausgehen. Dabei stellt die bei der Gastritis auftretende Atrophie des Korpus mit Untergang der Intrinsic-Faktor-produzierenden Belegzellen (2, 70, 246) neben dem immunologisch bedingten Intrinsic-Faktor-Mangel einen für die Genese der perniziösen Anämie bedeutsamen Faktor dar. Das erklärt auch, warum die perniziöse Anämie meist erst jenseits des 50. Lebensjahres auftritt (247). Dennoch handelt es sich bei dieser Krankheit selbst bei über 65 jährigen Menschen noch um einen seltenen Befund (196), was den Schluß zuläßt, daß die chronisch atrophische Gastritis im Korpusbereich lange Zeit und in ausgeprägter Form bestehen muß, bevor sich bei familiärer Disposition eine perniziöse Anämie entwickelt. Nun findet sich, wenn man bei Perniziosapatienten die Karzinominzidenz in Relation zu dem Alter der Patienten berücksichtigt, ein gegenüber der Normalbevölkerung erhöhtes Karzinomrisiko (118, 245, 258). Gleichzeitig läßt sich bei 2 - 20 % aller Magenkarzinomträger auch eine perniziöse Anämie nachweisen (53, 63, 128, 225), eine Zahl, die deutlich über der Perniziosainzidenz der Gesamtbevölkerung (0,13 %) liegt. Das Karzinom des Perniziosakranken ist dabei bevorzugt im Korpusbereich lokalisiert (116, 128, 208), während es normalerweise wie auch die chronische Gastritis und die intestinale Metaplasie meist im Antrum zu finden ist. Dieser Befund ist vielleicht auf die stets bei perniziöser Anämie vorhandene chronisch atrophische Gastritis im Korpus (123, 124) zurückzuführen, bei der eben auch häufiger als in der normalen Korpus Schleimhaut inkomplette Metaplasien und dysplastische Epithelveränderungen auftreten. Da das erhöhte Karzinomrisiko durch die Vitamin B 12-Therapie, ebenso wie die atrophisierende Gastritis bei perniziöser Anämie, nicht beeinflußt wird (116, 165), spricht dies für die chronisch atrophische Gastritis und nicht für die perniziöse Anämie als entscheidende Determinante in der Magenkarzinomgenese.

1.3.7. Das Magenulkus

Die Hauptproblematik beim benignen Magenulkus liegt heutzutage in der Differenzierung zwischen benigner Läsion und exulziiertem

Karzinom. Über 70 % aller malignen Ulzera lassen eine passagere Abheilung erkennen (214), was den Endoskopiker bei der Beurteilung irreführen kann. Dabei sind in Wirklichkeit mindestens 5 % aller makroskopisch als gutartig eingestuften Magengeschwüre primäre Malignome (209). Das sogenannte Ulkuskarzinom (ein Malignom, das sich sekundär auf der Basis eines chronischen Ulkus ventrikuli und in direkter Abhängigkeit von diesem entwickeln soll, wobei das benigne Ulkus mindestens 5 Jahre vorausbestanden haben muß (137)) wurde früher in seiner Häufigkeit deutlich überschätzt. Heute ist davon auszugehen, daß es das Carcinoma in ulcere gemäß der obengenannten Definition gar nicht gibt. Langzeitverlaufsbeobachtungen bei Patienten mit konservativ behandelten benignen Magenulzera weisen gegenüber der Normalbevölkerung kein erhöhtes Krebsrisiko auf (100). Weiter beträgt die Ulkuskarzinominzidenz in einem chronisch benignen Ulkus ventrikuli, genauso wie die Häufigkeit des Beweises eines langjährig vorbestehenden gutartigen Ulkus an einer Stelle, an der ein Karzinom diagnostiziert wurde, nicht mehr als 1 % (47, 236). Somit dürfte es sich bei der Mehrzahl der in der Literatur beschriebenen Fälle eines Ulkuskarzinoms um sekundär exulzerierte Karzinome handeln, die zunächst fälschlicherweise als benigne chronische Ulzera eingestuft worden waren. Die entscheidende Frage ist nach all dem bisher Gesagten nicht die der malignen Entartung eines benignen Ulkus, sondern die Diagnose des ulzerierten Karzinoms. Diese kann letztlich nur über wiederholte feingewebliche Untersuchungen gestellt werden, wobei das dabei als gutartig gesicherte Magenulkus auch bei rezidivierendem Verlauf nicht mehr zu den präkanzerösen Konditionen des Magens zu zählen ist.

1.3.8. Die Acanthosis nigricans

Die äußerst seltene "Acanthosis nigricans" ist eine primär dermatologische Krankheit unklarer Genese. Die Dermatoze ist charakterisiert durch eine sich bis zur Papillomatose steigernde Verdickung, Vergrößerung und Fältelung der Haut (136), die mit Hyperkeratose und leichter Hyperpigmentierung (13) einhergeht. Prädispositionsstellen sind außer den seitlichen Ansatzstellen des

Halses die Axillen, Ellenbeugen und die Inguinalfalten (216). Sofern sie nicht in früher Jugend oder vergesellschaftet mit Akromegalie oder Adipositas auftritt, liegt der sogenannte maligne Typ der Acanthosis nigricans vor (37, 91). Dieser steht in praktisch 100% aller Fälle in Zusammenhang mit einem inneren Karzinom. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um ein Adenokarzinom des Magen-Darm-Traktes (36), insbesondere um ein Magenkarzinom (145), seltener um ein Lungen- oder Ovarialkarzinom (36, 142). Nach Entfernung dieses Tumors bilden sich die Hauterscheinungen in der Regel zurück, um bei einem lokalen Rezidiv oder bei Metastasierung wieder in Erscheinung zu treten (216). Deshalb ist die Acanthosis nigricans maligna wohl den Erkrankungen des paraneoplastischen Formenkreises zuzuordnen und gehört nicht zu den präkanzerösen Bedingungen des Magens.

1.3.9. Die familiäre Karzinombelastung

Von verschiedenen Autoren wird über eine familiäre Häufung beim Magenkarzinom berichtet (139, 252). Untersuchungen bei Zwillingen stützen diesen Befund (82). Wahrscheinlich beruht aber nur das Karzinom vom diffusen Typ auf einer genetisch mitbedingten Anfälligkeit. So beschränkt sich die überdurchschnittliche Häufigkeit der Blutgruppe A bei Magenkarzinompatienten (199) unter Berücksichtigung des histologischen Karzinomtyps auf den diffusen Typ des Magenkrebses (21, 23, 239). Während beim intestinalen Typ keine Unterschiede zwischen Normalbevölkerung und Angehörigen von Magenkarzinompatienten nachzuweisen sind (99), findet sich beim diffusen Typ bei den Verwandten signifikant häufiger eine chronisch atrophische Gastritis mit intestinaler Metaplasie in Antrum und Korpus (99). Ebenfalls häufiger und noch dazu in jüngerem Alter liegt Achlorhydrie vor bzw. finden sich dysplastische Epithelveränderungen (99). Das Risiko für Verwandte von Magenkarzinompatienten, ebenfalls an einem Magenkrebs zu erkranken, ist nur beim diffusen Typ gegenüber der Normalbevölkerung erhöht (133). Somit ist die familiäre Karzinombelastung wahrscheinlich nur für den diffusen Typ des Magenkrebses, nicht aber für den intestinalen Typ, als präkanzeröse

Bedingung im weitesten Sinne des Begriffes zu werten.

1.4. Die präkanzerösen Läsionen des Magens

Gemäß WHO-Definition wird unter dem Begriff "präkanzeröse Läsion", wie bereits gesagt, eine umschriebene histologisch genau definierte Gewebsveränderung verstanden, in der ein Malignom häufiger entsteht als im davon nicht befallenen Organ. Im Magen zählen dazu die Dysplasien, das Adenom und die Borderline-Läsion (bzw. das flache Adenom). Diese Veränderungen sollen in den nun folgenden Abschnitten etwas ausführlicher behandelt werden, zumal sie zum Teil begrifflich nicht immer ganz klar voneinander abzugrenzen sind.

1.4.1. Die Dysplasien der Magenschleimhaut

"Dysplasie" bedeutet zelluläre und gewebliche Abweichung von der Norm. Dabei muß zwischen entwicklungsbedingten Dysplasien und präneoplastischen Dysplasien unterschieden werden (219). Erstere sind Folge einer Störung des Entwicklungswachstums (im Rahmen der Ontogenese). Die gestörte Organentwicklung hat bei normaler Organanlage zu abnormer Struktur, unzureichender Differenzierung und meist abnormer Kleinheit des betroffenen Organs geführt (z.B. dysplastische Zystenniere, Hüftgelenksdysplasie). Bei Letzteren handelt es sich dagegen um präkarzinomatöse Läsionen in verschiedenen epithelialen Organen, somit um Veränderungen, in denen ein Malignom häufiger entsteht als im davon nicht befallenen Organ. Die präkanzerösen Veränderungen sind durch neoplastische Epithelproliferation entstanden und weisen Zellatypien in Verbindung mit Störungen der Strukturdifferenzierung auf. Die Anwendung des Begriffes "Dysplasie" in diesem Zusammenhang ist inzwischen bei verschiedenen Organen und Geweben, insbesondere bei Portio und Zervix, international eingeführt. Auch im Gastrointestinaltrakt wird der Ausdruck "Dysplasie" als Bezeichnung für histologische und zytologische Veränderungen, von denen man annimmt, daß es sich dabei um präkanzeröse Läsionen handelt, empfohlen. Dies gilt auch für den Magen, wo präneoplastische Veränderungen von verschiedenen Autoren (75, 160, 166, 171, 172, 186, 215) mit einer Vielzahl

unterschiedlicher Namen belegt worden sind. In dem Bestreben, auch hier eine eindeutige Nomenklatur zu schaffen, wurde von der WHO (163, 220) angeregt, präkanzeröse Läsionen im Magen einheitlich als "Dysplasie" zu bezeichnen.

Histologisch ist die Dysplasie der Magenschleimhaut durch das Vorhandensein von zellulärer Atypie, abnormer Differenzierung und gestörter Schleimhautarchitektur charakterisiert (163, 220). Dabei zeigt sich die zelluläre Atypie in Kernpleomorphie, Kernhyperchromasie und Pseudostratifikation (bzw. Mehrreihigkeit). Eine vermehrte Basophilie des Zytoplasmas, eine zugunsten des Ersteren verschobene Kern-Plasma-Relation sowie ein Verlust der Zell- und Kernpolarität sind weitere Charakteristika der zellulären Atypie. Die abnorme Differenzierung ist manifestiert durch eine deutlich verminderte Anzahl sekretorisch tätiger Zellen bis hin zum völligen Fehlen von Oberflächen- oder normalen Drüsenepithelien. Befindet sich die Dysplasie in intestinal metaplastisch veränderter Schleimhaut, ist die Becher- und Panethzellenzahl stark reduziert. Diese Zellarten können bei größerer Ausprägung der Dysplasie auch ganz fehlen. Die gestörte Schleimhautarchitektur besteht in dem Vorhandensein unregelmäßig geformter, tubulärer, oft kryptenähnlicher Strukturen, die papilläre Einstülpungen ins Lumen hinein sowie Verzweigungen aufweisen. Rücken an Rücken liegende Drüsenformationen und zystische Dilatationen dieser Drüsen in der Tiefe gehören ebenfalls zum Bild des gestörten Mukosaaufbaus. Diese von der WHO (163, 220) aufgestellten histologischen Kriterien der Dysplasie der Magenschleimhaut wurden im wesentlichen allgemein anerkannt und übernommen, jedoch unterschiedlich interpretiert (17, 150, 175, 176, 177, 190, 221). Dazu kommen noch als weitere Merkmale der Dysplasie eine unregelmäßig verlaufende Lamina muscularis mucosae, bei der die Muskelfasern aufgesplittert und zum Teil fibrosiert sind (177), eine verbreiterte Regenerationszone (177), die nicht auf den Drüsenhalsbereich beschränkt ist, sondern weit darüber hinausreicht (152) sowie zahlreich vorhandene Mitosefiguren (152). Dysplastische Epithelveränderungen finden sich laut WHO (163, 220) sowohl in intestinal metaplastisch veränderter Magenschleimhaut als auch in

nichtmetaplastischer Mukosa, was auch von anderer Seite bestätigt wird (149, 150, 152, 175, 221, 259). Makroskopisch imponiert die Dysplasie der Magenschleimhaut als Vorwölbung, als Vertiefung, sie kann aber auch im Schleimhautniveau liegen (149, 175, 176, 177). In jedem Fall bietet sich aber histologisch dasselbe Bild, d.h. atypisches Epithel im oberen Abschnitt der betroffenen Schleimhaut begleitet von nichtatypischen, zystisch erweiterten Drüsen in den unteren Abschnitten (178).

Einige Autoren unterscheiden zwischen zwei Subtypen der Dysplasie. Jass (108) spricht von einer Typ I- und einer Typ II-Dysplasie, was wahrscheinlich der Einteilung von Cuello et al (34, 35) entspricht, welche zwischen adenomatöser und hyperplastischer Dysplasie unterscheiden. Beide Subtypen stehen in Zusammenhang mit dem intestinalen Typ des Magenkarzinoms, wobei aber in der adenomatösen oder Typ I-Dysplasie angeblich die Vorläuferveränderung eines gut differenzierten Krebses zu sehen ist, während die hyperplastische oder Typ II-Dysplasie einem wenig differenzierten Karzinom vorausgehen soll (108). Die Typ I-Dysplasie findet sich typischerweise beim Adenom, seltener in normaler oder intestinal metaplastischer Mukosa (108). Typ II dagegen tritt bevorzugt innerhalb einer inkompletten intestinalen Metaplasie auf und imponiert somit makroskopisch in der Mehrzahl der Fälle als flach (108). Histologisch sollen sich beide Subtypen wie folgt unterscheiden (108): Bei der Typ I-Dysplasie werden die Tubuli von hochprismatischen, dunklen Zellen mit länglichen, hyperchromatischen und mehrreihig angeordneten Kernen ausgekleidet. Nur in den apikalen Zellabschnitten lassen sich geringe Mengen Sulphomuzine nachweisen. Panethzellen können vorhanden sein. Bei der Typ II-Dysplasie finden sich dagegen blaße, eosinophile Zellen mit angedeutetem Bürstensaum. Die Zellkerne sind rundlich und durchscheinend, die Nukleoli meist prominent. Panethzellen fehlen; dafür sind Becherzellen vorhanden, die saure Schleime produzieren. Die Pseudostratifikation ist weniger ausgeprägt. Übergangsformen zwischen den beiden Subtypen werden häufig gesehen (108). Diese Unterscheidung wird von der WHO nicht vollzogen. Vielmehr empfiehlt die WHO, wenn der Befund "Dysplasie" im Magen erhoben wird, eine

Graduierung entsprechend dem Schweregrad der Veränderungen, wobei laut Expertenkommission der WHO (163, 220) zwischen leichter, mäßiger und schwerer Dysplasie zu unterscheiden ist. Dabei wird der Begriff "schwere Dysplasie" für eine Läsion verwendet, die auf Grund der histologischen und zytologischen Veränderungen an ein Karzinom erinnert, wo aber der klare Beweis, daß eine Invasion in die Lamina propria stattgefunden hat, nicht erbracht werden kann (221). Demzufolge kann nach WHO-Definition die schwere Dysplasie dem Karzinoma-in-situ der Magenschleimhaut (keine Invasion von Tumorzellen durch die Basalmembran) entsprechen. In etwa gleich zu werten sind die "Dysplasie III" von Oehlert et al (186, 189), die "Dysplasie Grad 4" von Ming (149) oder die "schwere Dysplasie" von Grundmann u. Schlake (77). Nun gibt es andererseits aber auch einige Autoren, die den Begriff "schwere Dysplasie" ganz klar vom Begriff "Karzinoma-in-situ" abgegrenzt wissen wollen. Nagayo (177, 178) nennt eine ganze Reihe histologischer Kriterien, die seiner Meinung nach das präinvasive Karzinom von der schweren Dysplasie unterscheiden. Dazu gehören unter anderem eine auf das Karzinom beschränkte und somit bei der schweren Dysplasie nicht zu beobachtende Kernpleomorphie sowie eine beim Karzinom immer vorhandene Mehrreihigkeit, welche bei der schweren Dysplasie, falls überhaupt vorhanden, weniger deutlich ausgeprägt ist. Die Becher- und Panethzellen, deren Anzahl bei der schweren Dysplasie verringert ist, fehlen beim Karzinom entweder völlig oder aber treten sogar vermehrt auf. Abnorme, atypische Mitosefiguren finden sich bei der schweren Dysplasie kaum oder garnicht, während sie beim Karzinoma-in-situ einen häufigen Befund darstellen. Ein Rücken-an-Rücken-liegen der Drüsenformationen mit Einstülpungen ins Drüsenlumen soll laut Nagayo ein weiteres Kriterium sein, das nur beim präinvasiven Karzinom auszumachen ist. Diese angeblichen Unterscheidungsmerkmale sind aber größtenteils identisch mit den Kriterien, die laut WHO (163, 220) die Dysplasie charakterisieren, weshalb bei Anwendung der WHO-Definition eine Abgrenzung zwischen schwerer Dysplasie und Karzinoma-in-situ anhand dieser Kriterien wohl schwer fallen dürfte. Ming et al (150, 152) und früher schon Grundmann (75) (er spricht noch von einer "hoch-

gradigen Dysplasie") sehen in der schweren Dysplasie eine Veränderung, bei der gelegentlich ein fließender Übergang zum eigentlichen Karzinomwachstum stattfinden kann. Das sind dann die von japanischen Autoren (172) als "Borderline-Läsion" bezeichneten Fälle, wo vom Morphologischen her eine eindeutige Zuordnung zu noch gutartigem oder bereits bösartigem neoplastischen Wachstum bzw. der Ausschluß eines bereits vorhandenen Karzinoma-in-situ nicht mehr möglich ist. Dann sollte unter Vermeidung des Begriffes "Karzinoma-in-situ" nicht mehr der Begriff "schwere Dysplasie", sondern der Ausdruck "mögliches Karzinom" verwendet werden (150, 152). Rechtfertigen die zellulären und geweblichen Abweichungen bei weniger deutlicher Ausprägung die Anwendung des Begriffes "schwere Dysplasie" nicht, so ist laut WHO (163, 220) der Ausdruck "mäßige Dysplasie" oder sogar der Begriff "leichte Dysplasie" zu wählen. Dieser beschreibt eine Veränderung mit bereits präkanzerösem Charakter, die gerade noch vom histologischen Bild her (zelluläre Atypie, abnorme Differenzierung, gestörte Architektur) als Dysplasie auszumachen ist. Die Anwendung der Bezeichnung "Dysplasie" muß aber auch in diesem Fall auf präkanzeröse Läsionen beschränkt bleiben (163, 220). Entzündlich bedingte Schleimhautveränderungen sind dagegen, so wird von der WHO (221) gefordert, als "regenerativ" oder "reaktiv" zu bezeichnen, und dürfen auch nicht mit dem Begriff "Dysplasie" belegt werden. Nun bezeichnen aber Oehlert et al (186, 189) reaktive Zell- und Kernunregelmäßigkeiten, wie sie in der Umgebung von floriden erosiven Prozessen zu finden sind als "Dysplasie I". Ming (149) spricht in Zusammenhang mit regenerativ bedingten Veränderungen, die er nicht nur am Rande heilender Ulzera, sondern auch an der Oberfläche von hyperplasiogenen Polypen und beim Morbus Menetrier beobachtet hat, von einer "Dysplasie Grad I". Die von Cuello et al (34, 35) als "hyperplastische Dysplasie" bezeichneten Läsionen haben ebenfalls zum Teil rein reaktiven Charakter. Das gilt auch für die Mehrzahl der "leichte Dysplasie" - Fälle von Nagayo (175) und Zhang (259). Jede vermehrte regeneratorsche Tätigkeit des Oberflächenepithels äußert sich in einer Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zugunsten des Kerns, einer zunehmenden Basophilie des Zytoplasmas, einer

erhöhten Mitosenzahl und einer Abnahme der Schleimproduktion (17). Diese Kern- und Zytoplasmaabweichungen sind jedoch rein passagerer Natur und besitzen keine erhöhte Entartungstendenz. Die Verwendung des Begriffes "Dysplasie" in diesem Zusammenhang ist nicht zulässig und entsprechend der WHO-Definition (Dysplasie = präkanzeröse Läsion) falsch, was mittlerweile fast allgemein anerkannt wird (17, 108, 177, 221). Ming et al (150, 152) bezeichnen solche Veränderungen nicht wie von der WHO empfohlen als "regenerativ" oder "reaktiv", sondern in Abgrenzung zur präkanzerösen Dysplasie als "Hyperplasie". Der Ausschluß von nicht präkanzerösen, regenerativ bedingten Hyperplasien auf der einen Seite und von bereits als Karzinom zu bezeichnenden Veränderungen auf der anderen Seite ist eine wichtige Voraussetzung für die Beurteilung der prospektiven Potenz der einzelnen Dysplasiegrade. Aber auch Aussagen über die relative Häufigkeit von dysplastischen Epithelveränderungen sind nur dann zulässig und vergleichbar, wenn der Begriff "Dysplasie" auf präkanzeröse Läsionen beschränkt bleibt. Dies ist auch ein Grund dafür, warum in der Literatur diesbezügliche Zahlenangaben eine große Schwankungsbreite aufweisen. Zhang (259) findet in Karzinommägen, in denen ein multifokales Karzinom vorliegt, in 42,3 % der Fälle auch eine Dysplasie, während er in Mägen mit einem solitären Karzinomherd nur in 5,5 % dieser Fälle gleichzeitig bestehende Dysplasien beobachten kann. Dysplasien finden sich darüberhinaus laut Zhang (259) häufiger in Mägen mit einem Frühkarzinom (39 %) als in Mägen mit einem fortgeschrittenen Karzinom (4,7 %). Nach Nagayo (177) stellen dysplastische Epithelveränderungen in unmittelbarer Nachbarschaft bzw. in fließendem Übergang zu einem Magenkarzinom einen häufigen Befund dar. Anders verhält es sich mit solitären Dysplasien. Nagayo (177) fand bei Untersuchung einer großen Zahl von resezierten Mägen nur in 0,7 % aller Fälle eine alleinstehende Dysplasie (d.h. entweder deutlich an anderer Stelle als das Karzinom oder Ulkus, weswegen dem die Resektion durchgeführt worden war, oder als alleiniger pathologischer Befund, der zur Resektion führte). Camilleri et al (17) beschreiben 3,75 % Dysplasien in 12.000 Magenbiopsien, davon 0,27 % schwere Dysplasien. Im Gegensatz dazu nennen Serck-

Hanssen et al (221) eine Zahl von 10 % Dysplasien bzw. 1,8 % schwere Dysplasien, die sie bei der Untersuchung von 4.000 Magenbiopsiepräparaten von Patienten mit chronisch atrophischer Gastritis fanden. Die verschiedenen Autoren unterscheiden sich aber nicht nur hinsichtlich der Angaben über die relative Häufigkeit von Dysplasien, sondern auch bezüglich ihrer Aussagen über biologische Wertigkeit und prospektive Potenz der einzelnen Dysplasiegrade. Nagayo (177) sieht in der leichten Dysplasie eine Veränderung, die nicht unbedingt höhergradig werden muß. Vielmehr bildet sie sich in der Mehrzahl der Fälle zurück, was bei der mäßigen Dysplasie wegen des doch bereits erheblich gestörten Mukosaaufbaus zweifelhaft erscheint (177). Die schwere Dysplasie ist laut Nagayo (172, 178) eine proliferative, irreversible Veränderung, die über kurz oder lang immer in ein Karzinom übergehen wird. Offerhaus et al (190) werten ebenfalls die schwere Dysplasie als irreversiblen Hinweis auf drohende oder bereits vorliegende maligne Entartung. Oehlert et al (186, 187, 189) betrachten dagegen auch schwere Dysplasiefälle als prinzipiell reversibel. Sie stützten sich dabei auf wiederholte Untersuchungen an Patienten über einen Zeitraum von 4 Jahren. Diese Patienten wiesen bei der Erstuntersuchung eine Dysplasie II oder III auf (186, 187, 189). Im ersten Jahr danach konnte bei 65 % der Dysplasie II- und 74 % der Dysplasie III-Fälle eine Befundbesserung diagnostiziert werden. Letztendlich zeigte nach mehr als 3 Jahren kein einziger Dysplasie II- (direkt) und nur 8,7 % der Dysplasie III-Fälle einen Übergang zum Karzinom. Für Oehlert (189) ist somit jede Dysplasie prinzipiell reversibel, obwohl einige Dysplasie-Fälle über Jahre hinweg persistieren können, wobei mit zunehmender Dauer die Wahrscheinlichkeit einer Regression immer geringer wird und in einigen wenigen Fällen sich dann auch ein Karzinom entwickeln kann. So berichtet Zhang (259) ohne Angabe des Dysplasiegrades von 3 Dysplasie-Fällen, wo nach 1 1/2 bzw. 2 Jahren bei der Nachuntersuchung die Diagnose eines Magenfrühkarzinoms gestellt werden mußte. Auch eine von Camilleri et al (17) über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr durchgeführte Verlaufsstudie, die 13 der 24 "schwere Dysplasie"-Fälle, die Camilleri et al bei der Untersuchung von 12.000

Magenbiopsiepräparaten gefunden hatten, umfaßte, ergab in 6 Fällen ein Karzinom. In 5 Fällen war keine Befundänderung zu erkennen, während in den restlichen 2 der insgesamt 13 Fälle eine Besserung eingetreten war (17). In einer Studie von Serck-Hanssen et al (221) entwickelten von annähernd 60 Magenstumpfpatienten mit Erstbefund "leichte" oder "mäßige Dysplasie" 2 nach 5 bzw. 6 Jahren ein Karzinom. Bei 22 von 40 "schwere Dysplasie"-Fällen mußte innerhalb eines Zeitraumes von 5 Jahren nach Stellung des Erstbefundes "Dysplasie" ein Karzinom diagnostiziert werden (221). Die Autoren (221) räumen jedoch selbst ein, daß in 13 der 22 Fälle wahrscheinlich bereits bei der Erstuntersuchung ein Karzinom vorlag, wobei zunächst nur die mit dem Krebs assoziierte "schwere Dysplasie" erfaßt wurde. Dies könnte auch für andere Verlaufsstudien, die eine hohe Entartungsrate bzw. eine sehr frühe Entartung der Dysplasie aufweisen, zutreffen. Darüberhinaus kann nie mit letztendlicher Sicherheit gesagt werden, ob die bei einer Verlaufsstudie gemachten Kontrollbiopsien auch tatsächlich immer an derselben Stelle entnommen werden. Dies ist aber unerläßlich, wenn Aussagen über mögliche Remission bzw. Entartung von dysplastischen Epithelveränderungen gemacht werden sollen.

Zieht man den histologischen Karzinomtyp mit in Betracht, so erweist sich in der Mehrzahl der Fälle die Dysplasie als Vorläuferveränderung eines Magenkrebses vom intestinalen Typ (60, 149, 152, 189, 259). Dies gilt auch dann, wenn zwischen einer Typ I- oder adenomatösen und einer Typ II- oder hyperplastischen Dysplasie unterschieden wird (34, 108). Laut Cuello et al (34, 35) sollen derartige dysplastische Epithelveränderungen beim diffusen Typ des Magenkarzinoms überhaupt nicht zu finden sein. Andererseits beschreiben einige Autoren (57, 74, 75, 76, 85) Siegelringzellabtropfungen an den unteren Teilen der Drüsenhalse und werten dies als mögliche Vorläuferveränderung des Karzinoms vom diffusen Typ (spez. des Siegelringzellkarzinoms). Borchard et al (11) benutzen in diesem Zusammenhang den Begriff "globoide Dysplasie", während ihrer Meinung nach eine sogenannte "diffuse Dysplasie" (was wahrscheinlich der "Drüsenhals-Dysplasie" von Grundmann (75) entspricht) dem anaplastischen Karzinom vom diffusen Typ vorangehen

soll. Dabei handelt es sich um isolierte Epithelien, die im Bereich der Grübchen frei im Interstitium liegen (11). In beiden Fällen ist die Anwendung des Begriffes "Dysplasie", obwohl es sich vielleicht um Karzinomvorläuferveränderungen handelt, wohl nicht ganz einwandfrei, da die wichtigen histologischen Kriterien der Dysplasie (zelluläre Atypie, abnorme Differenzierung, gestörte Architektur) nur zum Teil oder garnicht erfüllt sind. Abschließend sei gesagt, daß sich zum jetzigen Zeitpunkt noch keinerlei Aussagen darüber machen lassen, in welchem Zeitraum und ob überhaupt eine gemäß WHO-Definition (163, 220) als Dysplasie zu bezeichnende Veränderung in ein invasives Karzinom übergehen wird (189). Selbst wenn Dysplasie und Karzinom im selben Magen gefunden werden, können sie unabhängig voneinander entstanden sein (150). Vielleicht stellt die Dysplasie nur einen unspezifischen Prozess dar, der über verschiedene ätiologische Komponenten, wie sie unter anderem auch im Rahmen der Karzinogenese gegeben sind, ausgelöst wird (150). Sieht man in der Dysplasie eine Veränderung, die jedes Karzinom in einem kürzer oder länger dauerndem Intervall durchläuft, so sind sowohl das seltene Adenom der Magenschleimhaut als auch das sogenannte flache Adenom (das von Elster (54) als Drüsenhalsproliferation mit zellulärer Atypie bzw. als "Borderline-Läsion" bezeichnet wird) als Karzinomvorläufer zu werten, da die zellulären und strukturellen Abweichungen, die von der WHO als Dysplasie bezeichnet werden, im Magen in der Mehrzahl der Fälle eben diese Form aufweisen.

1.4.2. Das Adenom des Magens

Beim Adenom handelt es sich ganz allgemein um eine primär gutartige Neubildung drüsenzelligen Gewebes mit drüsigen, trabekulären oder soliden Strukturen, die in Abhängigkeit von der Lokalisation (bzw. vom jeweils betroffenen Organ) eine unterschiedliche prospektive Potenz aufweist (219). Im Gastrointestinaltrakt impliziert der Begriff "Adenom" darüberhinaus normalerweise eine umschriebene, scharf begrenzte, polypöse Läsion (254, 255). Tubuläre, villöse (bzw. papilläre) sowie tubulovillöse (bzw. papillotubuläre) Subtypen lassen sich hinsichtlich der äußeren Struktur unterscheiden (254, 255).

Es handelt sich um Varianten ein und desselben neoplastischen Prozesses (43). Dieser Prozeß führt zu zellulärer Atypie, abnormer Differenzierung und gestörter Schleimhautarchitektur (43, 161). Somit sind Adenome des Gastrointestinaltrakts (unabhängig von der makroskopischen Erscheinungsform und der histologischen Struktur) stets auch durch das Vorhandensein dysplastischer Epithelveränderungen charakterisiert (148, 161, 164). Dies hat dazu geführt, daß in der Dysplasie ein wesentliches Kriterium des Adenoms im Gastrointestinaltrakt gesehen wird. Stellt man die Dysplasie in den Vordergrund, ist es zulässig z.B. im Colon von einem Adenom zu sprechen, wenn lediglich eine oder mehrere Krypten von dysplastischen Zellen ausgekleidet werden (237). Dasselbe gilt für den Magen, wo dann schon bei Vorliegen einiger weniger mit dysplastischem Epithel ausgekleideter Tubuli von einem Adenom gesprochen werden darf (113). Derartige Veränderungen werden als Mikroadenome bezeichnet. Im allgemeinen beschreibt der Begriff "Adenom" im Gastrointestinaltrakt aber einen neoplastischen Polypen, der, im Gegensatz zum nicht-neoplastischen Polypen, ein erhebliches malignes Potential besitzt (113). Es handelt sich um eine Veränderung im Sinne einer präkanzerösen Läsion, in der ein Malignom häufiger entsteht als im davon nicht befallenen Organ. Im Colon stellt das Adenom zumindest in den Ländern mit einer hohen colorektalen Krebsinzidenzrate einen im Vergleich zum Magen häufigen Befund dar (43). Die Adenom/Karzinom-Sequenz als vorherrschender Modus der Karzinogenese ist allgemein akzeptiert (222, 223, 224). Dies bedeutet, daß sich das Karzinom in der Mehrzahl der Fälle aus einem Adenom entwickelt (162). Ein Großteil der colorektalen Adenome entartet jedoch nie (43, 164). Größe und Struktur des Adenoms spielen in diesem Zusammenhang eine gewisse Rolle. Größere Adenome zeigen gegenüber kleineren Adenomen eine erhöhte Entartungstendenz (168). Die Entartungsrate nimmt vom tubulären über das tubulovillöse zum villösen Adenom deutlich zu (168). Von entscheidender Bedeutung hinsichtlich des malignen Potentials sind jedoch Ausmaß und Schweregrad der dysplastischen Epithelveränderungen, die ein colorektales Adenom aufweist (121). Die Verhältnisse im Colon sind nicht ohne Weiteres

auf den Magen übertragbar, auch wenn man die unterschiedliche Histologie der beiden Organe berücksichtigt.

Im Magen ist die Adenom/Karzinom-Sequenz, selbst wenn man nur den intestinalen Typ des Magenkrebses in Betracht zieht, als vorherrschender Modus der Karzinogenese abzulehnen. Dazu ist das Adenom der Magenschleimhaut einfach zu selten, obwohl diesbezügliche Zahlenangaben in der Literatur schwanken (3 - 13 % aller epithelialen Magenpolypen nach Rösch (207), Yamagata u. Hisamichi (256), Koch et al (119), Laxen et al (131)). Remmele u. Pfannkuche (202) nennen gar eine relative Häufigkeit von nur 0,3 % aller epithelialen Magenpolypen, wobei sie allerdings die Borderline-Läsionen (entsprechend der Einteilung der Magenpolypen nach Elster (54)) als eigenständige Gruppe betrachten. Adenome der Magenschleimhaut entstehen durch neoplastische Proliferation entweder der Drüsenhalszellen (= wenig differenziertes Adenom) oder des Drüsenkörpers (= hoch differenziertes Adenom), woraus ein unterschiedlicher Differenzierungsgrad resultiert (54, 202). Stärker differenzierte Adenome sind im Extremfall nur schwer vom hyperplasiogenen Polypen abzugrenzen (54). Diesem Grenzbereich sind auch einige von Elster (54) beschriebene "Adenom-ähnliche" Läsionen zuzuordnen, die vom Drüsenkörper im Kardia- oder Pylorusbereich ihren Ursprung nehmen und die keinerlei Atypie aufweisen (54). Diese Veränderungen dürfen nicht mehr als Adenom bezeichnet werden, wenn man die Dysplasie als Kriterium des Adenoms im Gastrointestinaltrakt wertet (113). Das Adenom der Magenschleimhaut imponiert in der Regel als mehr oder weniger flacher, breitbasig aufsitzender, oft sogar im Schleimhautniveau liegender Tumor (96, 113, 164). Gelegentlich besitzen Adenome der Magenschleimhaut die Form einer großen Schleimhautfalte (111). Nur in Ausnahmefällen bietet sich das Bild eines klassischen gestielten Polypen, wie er für das Colon typisch ist (0,7 % aller 144 von Hirota et al (96) untersuchten Adenome). Adenome entstehen bevorzugt in intestinal metaplastisch veränderter Magenschleimhaut (153), wobei es sich in den meisten Fällen um den inkompletten Typ der intestinalen Metaplasie handeln soll (164). Nur selten bietet die das Adenom umgebende Mukosa einen normalen Befund (4, 164). Von der

histologischen Struktur her lassen sich wie auch im Colon papilläre, papillotubuläre und tubuläre Formen unterscheiden (255). Dabei zeigt sich nach Morson et al (161, 164) und Ming u. Goldman (146) villöses und tubulovillöses Wachstumsverhalten häufiger, während Johansen (113) und auch Hirota et al (96) mehr tubuläre Strukturen finden. Die dysplastischen Epithelveränderungen, die ein Adenom charakterisieren, unterscheiden sich prinzipiell nicht von der Dysplasie in flachen oder vertieften Läsionen, wenn man von einer scharfen Begrenzung und einem plötzlichen Übergang in das umgebende nicht-dysplastische Epithel absieht (164). Folgt man allerdings der von Cuello et al (34) und Jass (108) vorgeschlagenen Einteilung der Dysplasie, so findet sich beim Adenom typischerweise die sogenannte adenomatöse oder Typ I-Dysplasie, während die hyperplastische oder Typ II-Dysplasie vor allem in flachen oder vertieften Läsionen auftreten soll (siehe 1.4.1.). Die Dysplasie des Adenoms im Magen läßt sich natürlich auch entsprechend dem Schweregrad der zellulären und strukturellen Veränderungen als "leicht", "mäßig" oder "schwer" einstufen. Die Ausprägung der Veränderungen korreliert in der Regel mit dem Differenzierungsgrad des Adenoms. Größe und Form eines Adenoms können sich unabhängig vom Schweregrad der Dysplasie ändern (115). Eine vollständige Rückbildungsfähigkeit des Adenoms, wie sie z.B. Oehlert et al (187) auch der schweren Dysplasie zugestehen, wird aber bezweifelt (15, 115, 151).

Die präkanzeröse Rolle der Adenome und die Möglichkeit einer direkten malignen Entartung ist heute unbestritten. Fälle, wo sich bei genauer histologischer Aufarbeitung im Zentrum des Adenoms ein Magenfrühkarzinom fand, sind beschrieben worden (95, 96). Das Ausmaß des malignen Potentials der Adenome im Magen wird jedoch von verschiedenen Autoren unterschiedlich angegeben. Nach Johansen (113) zeigen 2/3 aller Adenome, die er bei Untersuchungen von 1.346 Resektionsmägen fand, eine maligne Transformation. Eine Zahl in ähnlicher Größenordnung basierend auf Untersuchungen an Magenbiopsiepräparaten gibt Nagayo (174) an. Nach Ming (148) liegt die Entartungsrate der Adenome der Magenschleimhaut im Durchschnitt bei 41 %. Dagegen nennen Kamiya et al (115), die bei 85 Adenomen eine Verlaufsstudie über

Zeitraum von bis zu 12 Jahren durchführten, nur eine Entartungsrate von 11 %. Ähnliche Zahlen um die 10 % werden von Yamagata u. Hisamichi (256) sowie Ostertag und Georgii (192) angegeben. Nach Hirota et al (96) liegt die relative Häufigkeit der malignen Entartung von Adenomen zwischen 3,5 und 20,8 %. Andere Untersucher wiederum, die eine Verlaufsstudie über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren durchführten, lehnen nach ihren Ergebnissen eine hohe Entartungsrate der Adenome im Magen ab (68, 213, 238). Hirota et al (96) konnten beweisen, daß ähnlich wie im Colon Größe und Struktur des Adenoms hinsichtlich des malignen Potentials eine gewisse Rolle spielen. So lag in ihrer Studie die Entartungsrate der über 2 cm großen Adenome bei 67,9 %, während sie bei den weniger als 2 cm großen Adenomen nur 9,5 % betrug. Unter Berücksichtigung der Struktur zeigte sich, daß sich bei den tubulären Adenomen in 14 % der Fälle ein Karzinom fand. Bei den papillotubulären Adenomen lag die Entartungsrate bei 36,4 %. Von den papillären Adenomen zeigten sogar 75 % eine maligne Transformation. Nach Morson et al (164) trägt allerdings eine vorliegende papilläre Struktur nur dahingehend zu einem erhöhten Entartungsrisiko bei, als daß dadurch die Fläche dysplastischen Epithels insgesamt vergrößert wird. In jedem Fall ist in der Dysplasie, wie auch im Colon, die entscheidende Determinante für das maligne Potential des Adenoms zu sehen (164). Dagegen ergaben wiederholte Biopsieentnahmen von "benigen" Adenomen mit leichter oder mäßiger Dysplasie bei drei Patienten über einen Mindestzeitraum von 2 Jahren keinerlei Progression oder maligne Transformation (113). Auch die Adenome, in denen Hirota et al (96) ein Karzinom fanden, wiesen häufiger eine schwere Dysplasie auf als die Adenome insgesamt (nach Hirota et al (96) Anteil der Grad III-Adenome an den Adenomen insgesamt 14,6 %, während der Anteil an den "malignen" Adenomen bei 47,6 % liegt).

Wichtig hinsichtlich der Beurteilung der Adenome, erscheint uns die von Nakamura (179, 180, 181) vorgenommene Untergliederung in "Typ III-" und "Typ IV-Polypen" der Magenschleimhaut, wobei es sich um neoplastische Polypen, sprich um Adenome, handelt (Typ I und II repräsentieren nicht-neoplastische Polypen). Der Typ IV-Polyp

ähnelt vom Makroskopischen her dem typischen Adenom im Colon, d.h. es handelt sich um einen breitgestielten Polypen mit einer unregelmäßigen, gefälten Oberfläche. Der Tumor weist in der Regel mäßige oder schwere Dysplasie auf. Papilläre und papillotubuläre Strukturelemente finden sich häufiger als beim Typ III-Polypen. Die Entartungsrate ist sehr hoch (33,3 % nach Nakamura u. Nakano (181)). Wahrscheinlich entspricht der Typ IV-Polyp von Nakamura dem adenomatösen Polypen von Ming u. Goldman (146), dem villösen oder tubulovillösen Adenom von Oota u. Sobin (255) und auch dem villösen Tumor von Walk (248). Der überwiegend tubuläre Typ III-Polyp ist dagegen wahrscheinlich gleichbedeutend mit der Borderline-Läsion von Elster (54) und dem flachen Adenom von Ming (148, 153) und besitzt nach Nakamura u. Nakano (181) ein vergleichsweise geringes malignes Potential.

1.4.3. Die Borderline-Läsion (bzw. flaches Adenom)

Der in Zusammenhang mit präkanzerösen Veränderungen der Magenschleimhaut immer wieder verwendete Begriff "Borderline-Läsion" besitzt zweifache Bedeutung (150). Zum einen beschreibt er eine fragliche oder auch wahrscheinliche maligne Gewebsveränderung, deren destruktives und invasives Wachstum nicht zu sichern ist (219). Die erheblichen zellulären Abweichungen lassen keine eindeutige Zuordnung zu noch gutartigem oder bereits bösartigem Wachstum zu (150), was von japanischen Autoren (171, 172, 257) mit dem Begriff "Borderline-Atypie bzw. Läsion" belegt wurde. Heute wird auf Empfehlung der WHO (163) allgemein der Begriff "schwere Dysplasie" oder auch der Ausdruck "mögliches Karzinom" dafür verwendet. Zum anderen bezeichnet der Begriff "Borderline-Läsion" aber einen sehr flachen, breitbasig aufsitzenden Polypen (54). Diese spezifische Polypenform soll laut Elster (54) durch Proliferation der Drüsenhalszellen mit primärer Atypie der Zellen entstehen. Schon früher wurden derartige Läsionen von Sugano et al (235), die in diesem Zusammenhang von "atypischem Epithel" sprachen, beschrieben. Wahrscheinlich entspricht die, von Elster (54) als "Borderline-Läsion" bezeichnete, flachpolypöse Läsion dem "flachen Adenom" von Ming (153) und dem

"Typ III-Polypen" von Nakamura u. Nakano (181). Dabei soll laut Elster (54) die Zuordnung zu Hyperplasie oder Neoplasie nicht möglich sein. Dagegen sind Ming (153) und auch Nakamura u. Nakano (181) auf Grund der stets vorliegenden dysplastischen Epithelveränderungen davon überzeugt, daß es sich um einen neoplastischen Magenpolypen, somit um ein Adenom handelt. Darauf weist auch die scharfe Begrenzung der Veränderung und der abrupte Übergang in das umgebende nicht-dysplastische Epithel hin (153). Die Borderline-Läsion bzw. das flache Adenom findet sich typischerweise im Antrum-Pylorus-Bereich (83, 181), wobei es sich in der Regel um einen Einzelbefund handelt (153). In der Mehrzahl der Fälle beträgt der mittlere Durchmesser der Läsion weniger als 2 cm (83, 181). Hinsichtlich der histologischen Struktur überwiegen tubuläre Elemente (153, 255). Charakteristisch für die Borderline-Läsion bzw. das flache Adenom ist außerdem ein Aufbau in zwei Schichten (181). Die obere Hälfte des nur wenig erhabenen Tumors besteht dabei aus dicht aneinander gepackten tubulär-drüsigen Strukturen, die von dunklen, hochprismatischen Zellen ausgekleidet werden (83, 181). Die Zellkerne besitzen in der Regel eine mehr oder weniger unregelmäßige, aber doch immer längliche Form (83, 181). Dieser leichten bis mäßigen Kernpleomorphie steht eine deutlich ausgeprägte Kernhyperchromasie gegenüber, die es nicht mehr erlaubt, Kernfeinstrukturen zu erkennen (181). Eine geringe bis mäßige Pseudostratifikation ist meistens festzustellen (181). Gelgentlich sieht man Zellen mit Bürstensaum, sowie vereinzelt Becher- und Panethzellen (83, 181). Einstülpungen ins Grübchenlumen hinein sowie Verzweigungen der Grübchen bzw. Tubuli sind ein häufig auszumachender Befund (83). Somit ist die obere Lage des flachen Adenoms durch das Vorhandensein dysplastischer Epithelveränderungen charakterisiert (181). Folgt man dabei der von der WHO (163) vorgeschlagenen Einteilung der Dysplasie in "leicht", "mäßig" und "schwer" entsprechend dem Schweregrad der Veränderungen, dann ist die Dysplasie der Borderline-Läsion gewöhnlich als "mild" (181) bis "mäßig" (259) einzustufen. Die untere Schicht des flachen Adenoms bzw. des Typ III-Polypen weist hingegen keinerlei dysplastische Epithelveränderungen auf (83, 181). Sie umfaßt vielmehr normale

oder hyperplastische Pylorusdrüsen (83, 181). Diese werden zu einem großen Teil von intestinal metaplastischem Epithel ausgekleidet und sind meistens zystisch dilatiert und erweitert (83, 181). Mitunter sind in der Tiefe sogar große Zysten zu beobachten (181). Größe und Ausmaß der Vorwölbung der Borderline-Läsion hängen laut Nakamura u. Nakano (181) fast ausschließlich von der Proliferationstätigkeit der nicht-dysplastischen Epithelien in der unteren Hälfte der Läsion ab. Demzufolge wäre im flachen Adenom eine spezifische Läsion zu sehen, die sich grundsätzlich vom überwiegend papillären, gestielten Adenom der Magenschleimhaut unterscheidet. Verschiedene andere Autoren (94, 117, 148, 240) sehen hingegen im flachen Adenom nur eine Art "Frühform" des gestielten Adenoms der Magenschleimhaut. Dabei soll zunächst ein überwiegend horizontales Wachstumsverhalten zum typischen Erscheinungsbild der Borderline-Läsion führen. Allmählich kann es aber dann durch gesteigerte Proliferationstätigkeit der dysplastischen Epithelien zu einem Wachstum in vertikaler Richtung unter Ausbildung papillärer Strukturelemente kommen (148). Wir halten den Übergang in einen Typ IV-Polypen im Gegensatz zu der von Nakamura u. Nakano (181) vertretenen Meinung für einen, wenn auch nicht den einzigen möglichen Weg eines flachen Adenoms. Eine theoretisch weitere Möglichkeit wäre die völlige Rückbildung der Borderline-Läsion. Diese wird von Ming (115) bezweifelt, obwohl Kamiya et al (115) unter anderem auch Größenabnahmen bei flachen Adenomen beschrieben haben.

Nun handelt es sich nach Elster (54) bei der Borderline-Läsion um Vorstadien zum Frühkarzinom Typ I oder IIa, wodurch man verführt sein könnte zu meinen, daß die maligne Transformation die Regel ist. Das ist aber nicht richtig. Vielmehr liegt die Entartungsrate des flachen Adenoms deutlich unter der des papillotubulären und villösen Adenoms. Nach Ming (151) beträgt sie zwischen 5 und 13 %. Andere Autoren (115, 256) nennen eine Zahl um die 10 %. Nakamura u. Nakano (181) fanden bei Untersuchung von 68 Typ-III-Polypen bzw. flachen Adenomen nur in 5,9 % (= 4 Fälle) der Fälle ein fokales Karzinom, während sie bei Untersuchung von 39 Typ-IV-Polypen in 33,3 % der Fälle (= 13 Fälle) einen Karzinomherd innerhalb des Adenoms

fanden. Dies unterstreicht die Bedeutung der Unterscheidung zwischen flachem Adenom (bzw. Typ-III-Polyp) und villösem Adenom (bzw. Typ-IV-Polyp), selbst wenn diese nur chronologisch ist (148). In jedem Fall sollte aber wegen der unterschiedlichen Begriffsauffassung die Anwendung des Begriffes "Borderline-Läsion" für flach-polypöse Läsionen der Magenschleimhaut unterbleiben. Anstelle dessen sollte der Ausdruck "flaches Adenom" oder "Typ-III-Polyp" verwendet werden. Dieser impliziert einen überwiegend tubulären, flachen, breitbasig-aufsitzenden Polypen mit charakteristischem zweischichtigem Aufbau und mäßiger Dysplasie, die auf die obere Schicht beschränkt ist.

1.5. Ziel der Untersuchungen

Ziel dieser Arbeit ist es, Parameter zu definieren, die eine Unterscheidung der einzelnen Schweregrade der Dysplasie voneinander und in Abgrenzung zu regenerativ bedingten Zell- und Kernunregelmäßigkeiten ermöglichen. Dazu wurden morphologische, morphometrische und histochemische Untersuchungen an dysplastischen Epithelveränderungen in flachen, vorgewölbten und vertieften Läsionen durchgeführt.

2. MATERIAL UND METHODIK

In den Jahren April 1978 bis einschließlich Dezember 1984 wurden an unserem Institut etwa 34.500 Magenbiopsien untersucht. Dabei fanden sich in 68 Fällen (= 68 verschiedene Patienten) solitäre Dysplasien, d.h. Veränderungen, die gemäß WHO-Definition (163, 220) auf Grund der zellulären und strukturellen Abweichungen (zelluläre Atypie, abnorme Differenzierung, gestörte Schleimhautarchitektur) als Dysplasie zu bezeichnen waren. Dysplastische Epithelveränderungen in unmittelbarer Nachbarschaft oder am Rande von Karzinomen wurden nicht berücksichtigt. Diese 68 "solitäre Dysplasie"-Fälle bildeten zusammen mit 25 "Wiederholer"-Fällen das Untersuchungsgut dieser Arbeit, wobei sich die Wiederholer-Fälle wie folgt rekrutierten. Bei einem Teil der 68 Primärfälle fand sich gleichzeitig oder bei späterer Untersuchung noch an anderer Stelle des Magens eine allein-stehende Dysplasie (= 10 Fälle). Ein anderer Teil der 68 Erstfälle wies bei einer erneuten Untersuchung eine deutliche Befundänderung hinsichtlich des Schweregrads der dysplastischen Epithelveränderungen auf, was dann als neuer (Wiederholer-) Fall betrachtet wurde (= 11 Fälle). Hinzu kommen noch solche Fälle, wo auf Grund des Erstbefundes "Dysplasie" eine vollständige Entfernung der Läsion (z.B. durch Schlingenabtragung) durchgeführt worden war, und wo dann bei Kontrolluntersuchungen ein Dysplasierezidiv an derselben Stelle gefunden wurde (= 4 Fälle). Die Dysplasierezidive wurden ebenfalls als neue (Wiederholer-) Fälle in das Untersuchungsgut mit aufgenommen, welches damit 93 solitäre Dysplasie-Fälle (von 68 Patienten) umfaßte. Die relative Häufigkeit von solitären Dysplasien an unserem Institut beträgt somit 0,27 % aller untersuchten Magenbiopsien oder 2,7 %, wenn man nur die Magenbiopsien mit chronisch atrophischer Gastritis betrachtet.

Alle Gewebeproben wurden in 4 % Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und 2 - 3 µm dick geschnitten. Pro Fall erfolgten Färbungen sowohl nach H & E als auch nach Alzianblau-PAS (pH 2,5) und HID-AB. Außerdem wurde jeweils noch eine Silbernitratfärbung nach Grimelius (73) durchgeführt. Die kombinierte Alzianblau-PAS-Färbung nach Lev und Spicer (135) läßt sowohl qualitative als auch

quantitative Aussagen hinsichtlich der Zusammensetzung der Schleime im Oberflächenepithel und in den Drüsen zu. Dabei färbt Alzianblau durch Salzbindung mit den sauren Carboxylgruppen die sauren Glykoproteide blau an, während sich die neutralen Glykoproteide durch die PAS-Färbung purpurrot darstellen. Die HID-AB-Färbung nach Spicer (231) basiert auf einer Reaktion zwischen Diaminisomeren und Aldehydgruppen, die bei der Reaktion mit Periodatgruppen gebildet wurden (62). Muzine, die sulphatisierte Gruppen enthalten, ergeben mit den Diaminen eine braunschwarze Färbung, während die Sialomuzine mit dem Alzianblau reagieren und sich blau anfärben. Die Silbernitratfärbung nach Grimelius (73) färbt keine spezifische chemische Gruppe an, sondern reagiert mit der Lipoproteinkomponente der Sekretgranula. Sie ist nicht allein spezifisch für die argyrophilen Zellen, da sie auch die Granula der EC-Zellen anfärbt (42). Das Produkt sind tiefbraune bis schwarze Niederschläge in den endokrin-aktiven Zellen der gastrointestinalen Mukosa. Die gefärbten Präparate wurden lichtmikroskopisch durchmustert und die Ergebnisse in einen Befundbogen (siehe Anhang) eingetragen. Dabei interessierte zunächst das Alter und das Geschlecht des jeweiligen Patienten, die Lokalisation der Läsion sowie der endoskopische Befund. Des weiteren wurde der Zustand der umgebenden Schleimhaut und die histologische Struktur der Dysplasie selbst festgehalten. Zytologische Parameter wie Kernform, Kernlage und -mehrrichtigkeit, Kern-Plasma-Relation, Kernfeinstrukturen (Chromatin) sowie das eventuelle Vorhandensein von Nukleolen wurden registriert. Außerdem interessierten die Mitosen als objektives Kriterium der Proliferationstätigkeit der dysplastischen Oberflächen- und Grübchenepithelien. Zur Mitosenzählung wurde ein Okular verwendet, in das ein quadratisches Kästchen mit einer Seitenlänge von 78 μm (Verwendung eines 100er Objektivs) eingearbeitet war. Alle Mitosen in der Dysplasie, die sich in einem 3 x 3 Kästchen großen Areal (was einer Fläche von 234 μm x 234 μm entspricht) fanden, wurden einer bestimmten Teilungsphase zugeordnet und zahlenmäßig erfaßt. Als "atypisch" wurden dabei diejenigen Mitosen bezeichnet, die den normalen Zellteilungsphasen nicht zuordenbar waren. Die Summen der

einer bestimmten Zellteilungsphase zugehörigen Mitosen sowie die Anzahl atypische Mitosen wurden festgehalten. Die ersten 10 der in dem 3 x 3 Kästchen großen Areal befindlichen Mitosen wurden darüberhinaus einer Größenmessung unterzogen. Dazu wurde ein skaliertes Okular verwendet, mittels dessen der maximale Durchmesser der in der Teilung befindlichen Zellen in ganzen Teilstrichen (1 Teilstrich = 1 μ m) angegeben werden konnte. In 44 der 93 Fälle wurden mindestens 3 dysplastische Grübchen, in ihrer vollen Länge transversal angeschnitten, im Präparat gefunden. Dies bot Gelegenheit, eine eventuell vorliegende Verbreiterung der Regenerationszone bzw. eine Verschiebung derselben zu erfassen. Jedes der 3 Grübchen wurde in 3 Zonen eingeteilt, wobei die Zone I den oberen Anteil und die Zone III den Grübchengrund darstellte (siehe Abb. 1). Das Blickfeld des 40er Objektivs diente als Grenze. Es wurde für jede Zone die Anzahl Mitosen in 3 Grübchen registriert. War die Dysplasie von intestinal metaplastischer Mukosa umgeben, wurde zum Zwecke späteren Vergleichs versucht, auch die Mitosen in der intestinalen Metaplasie zu erfassen. Einzelne Becher- oder Panethzellen wurden nicht als intestinale Metaplasie gewertet. Es mußte mindestens eine vollständig von metaplastischem Epithel ausgekleidete Foveole oder Krypte vorliegen. In den Fällen, wo keine intestinale Metaplasie vorlag, wurde ansonsten, falls mitangeschnitten, normal strukturierte Schleimhaut hinsichtlich der Mitosenzahl, der Mitosephasen und der Mitosengröße untersucht. Grundsätzlich wurde dabei genauso verfahren wie bei den Mitosen in der Dysplasie. Allerdings wurde auf eine Mitosenzählung in 3 transversal angeschnittenen Krypten bzw. Foveolen verzichtet, da die Forderung nach mindestens 3 in ihrer vollen Länge dargestellten intestinal metaplastischen Grübchen bzw. Tubuli nur von einem geringen Teil der Präparate erfüllt wurde. Das eventuelle Vorhandensein von Panethzellen sowie das Auftreten von intraepithelialen Lymphozyten in der Dysplasie wurde semiquantitativ grob erfaßt. Die Zusammensetzung der Mukosubstanzen in der Dysplasie selbst und in der umgebenden intestinalen Metaplasie (falls eine solche vorhanden war) wurde registriert. Als ein möglicher Ansatz zur Klärung der Ätiologie dysplastischer Epithelveränderungen wurde die Häufigkeit

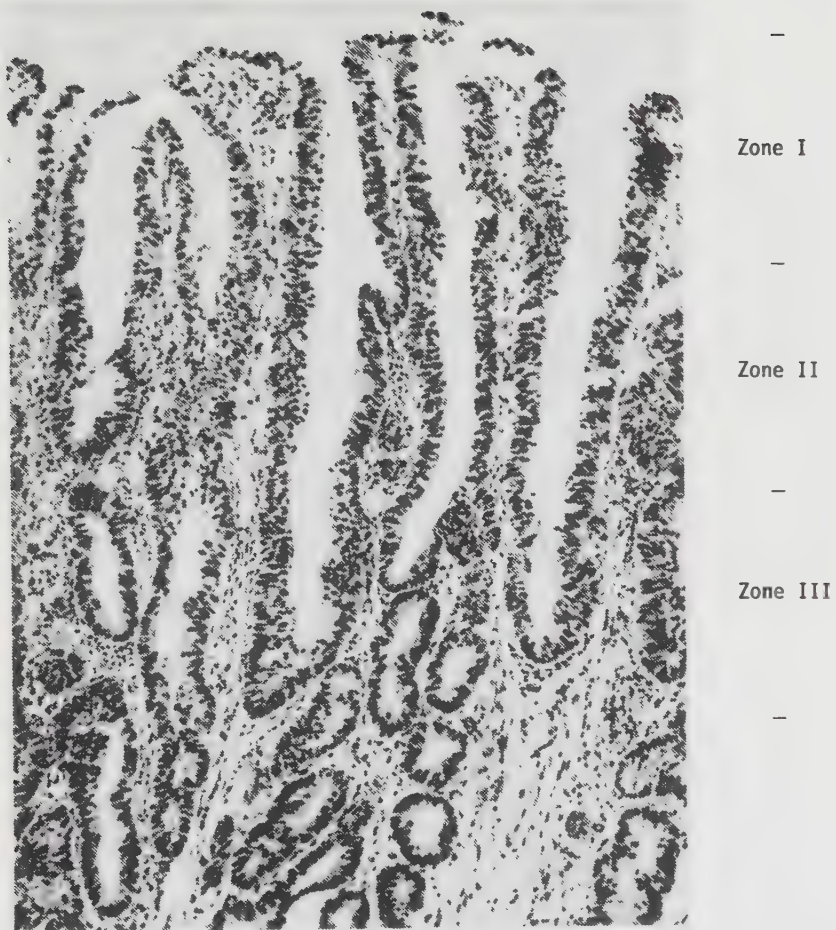
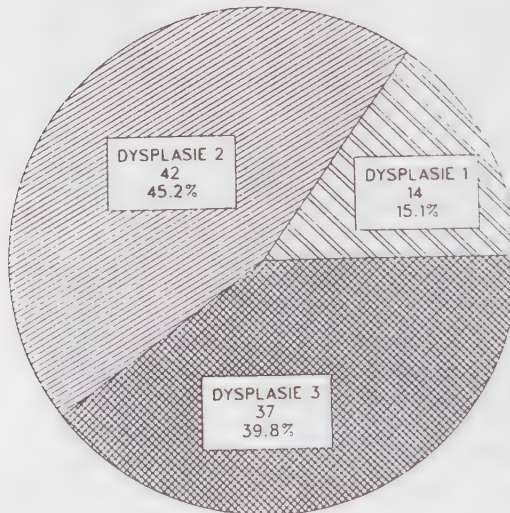


Abb. 1: Beispiel einer Einteilung zur Mitosenzählung in 3 transversal angeschnittenen Grübchen; schwere Dysplasie (H & E)

endokrin-aktiver Zellen in der Dysplasie bestimmt und festgehalten. Es wurde jeweils ein Blickfeld (40er Objektiv) ausgezählt. Dabei wurde auch die Anordnung der endokrin-aktiven Zellen erfaßt und dokumentiert. Abschließend wurden in den Befundbogen Angaben über vorher bereits entfernte oder sich später eventuell noch entwickelnde Magenkarzinome aufgenommen. Dabei interessierte der Karzinomtyp und der zeitliche Abstand zur Dysplasiebefunderhebung.

In jedem der 93 Fälle wurde auf Grund des histologischen Befundes, der sich dargeboten hatte, und unter Berücksichtigung der WHO-Kriterien versucht, eine Graduierung entsprechend dem Schweregrad der dysplastischen Veränderungen durchzuführen. Die Einordnung in leichte, mäßige und schwere Dysplasie stellte die Grundlage für die spätere Gruppeneinteilung dar (siehe Tab. 1). Die Gruppe "Dys I"



Tab. 1: Gruppeneinteilung nach Dysplasieschweregraden

umfaßt 14 "leichte Dysplasie"-Fälle (siehe Abb. 2), während die Gruppe "Dys II" von 42 "mäßige Dysplasie"-Fällen gebildet wird (siehe Abb. 3). Die Gruppe "Dys III" besteht aus 37 "schwere Dysplasie"-Fällen (siehe Abb. 4). Es wurden dann noch die Mitosen in einer

Vergleichsgruppe "Hyperplasie" gezählt und gemessen. Die Vorgehensweise war dabei dieselbe wie im Kollektiv "Dysplasie". Die Vergleichsgruppe umfaßte 40 Fälle von regeneratorschen Schleimhautprozessen in der Umgebung von Ulzera und Erosionen, die durch zufälliges Herausgreifen aus einer Vielzahl von "regeneratorische Hyperplasie"-Fällen aus dem Jahr 1984 ausgewählt worden waren. Um die Unabhängigkeit der erfaßten Daten vom Untersucher zu überprüfen, wurden die ersten 10 Dysplasie-Fälle nochmals von einem anderen Untersucher ohne Kenntnis unserer Ergebnisse (d.h. völlig unabhängig) untersucht und ebenfalls die Ergebnisse (= Fremddaten) festgehalten. Abschließend wurde zwischen den Eigen- und den Fremddaten (jeweils die ersten 10 Dysplasie-Fälle betreffend) eine Regressionsanalyse durchgeführt, wobei das Vorliegen eines systematischen Fehlers ausgeschlossen werden konnte (Ergebnisse der Regressionsanalyse siehe Anhang). Dann wurde mit der statistischen Auswertung der im Befundbogen erfaßten Daten begonnen. Zunächst wurden mit dem Statistik-Software-Paket SPSS 9 (6) deskriptive Verfahren (Häufigkeiten, Verteilungskennzahlen) durchgeführt. Anschließend erfolgte unter Verwendung des Statistik-Software-Pakets BMDP (9) eine Auswertung der Daten mit inferenzstatistischen Methoden (χ^2 - Unabhängigkeitstest, exakter Fisher-Test für die Differenz von Wahrscheinlichkeiten). Der χ^2 Unabhängigkeitstest dient zur Beantwortung der Fragestellung, ob zwei Merkmale voneinander abhängig sind. Ergaben sich auf Grund des χ^2 - Tests Abhängigkeiten zwischen den Merkmalen, wurde anschließend mit dem exakten Fisher-Test die Richtung dieser Abhängigkeiten getestet. Der exakte Fisher-Test dient zur Überprüfung von Hypothesen über die Differenz zweier Anteilswerte, wenn kleine Stichprobenumfänge vorliegen. Da er zudem keine Verteilungsannahmen voraussetzt, erschien er in unserem Fall besonders geeignet. Als Signifikanzniveau wird eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ festgelegt.

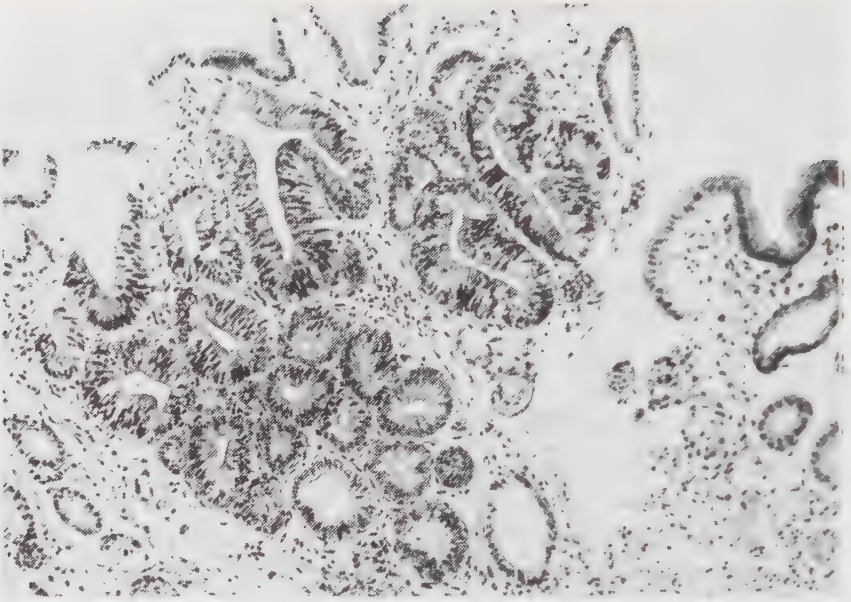


Abb. 2: Leichte Dysplasie; tubuläre Struktur mit basal gelegenen, überwiegend monomorphen Kernen (H & E)

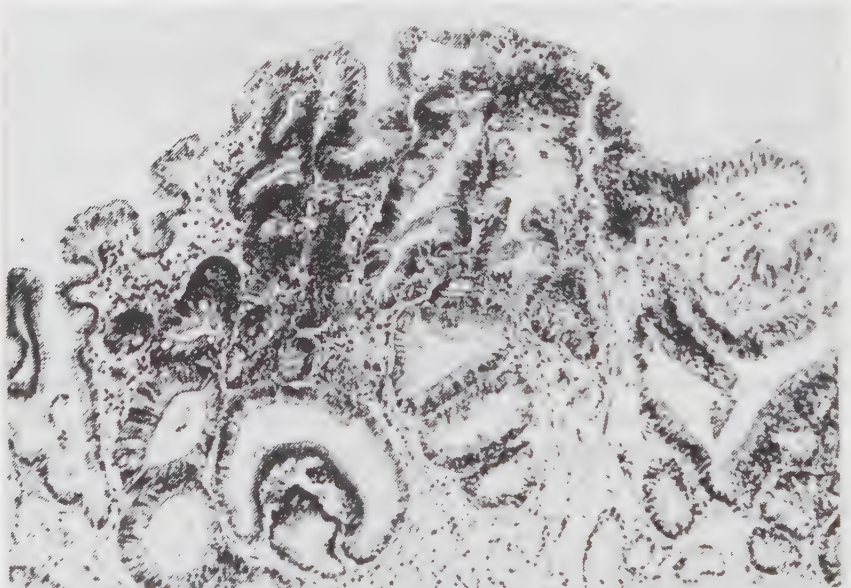


Abb. 3: Mäßige Dysplasie; Kernpleomorphie und -mehrrichtigkeit; die Tubuli sind erweitert (H & E)



Abb. 4: Schwere Dysplasie; Kernpleomorphie, Kernhyperchromasie und Pseudostratifikation; verlängerte und verzweigte, in den tieferen Abschnitten massiv zystisch dilatierte, von dysplastischem Epithel ausgekleidete Grübchen bzw. Drüsen (H & E)

3. ERGEBNISSE

Die statistische Auswertung der in dem Befundbogen erfaßten Daten ergab folgende Ergebnisse:

3.1. Alter und Geschlecht

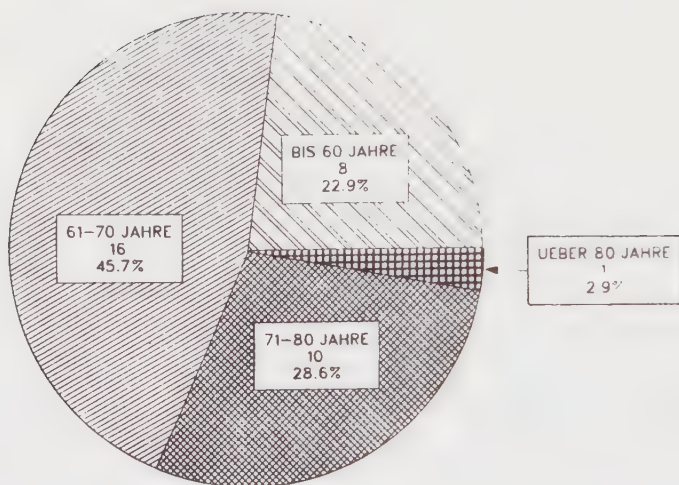
Von den 68 Patienten mit solitären Dysplasien sind 35 männlichen und 33 weiblichen Geschlechts. Das Geschlechtsverhältnis in unserem Patientengut beträgt somit $m : w = 1 : 0,97$. Im Vergleich dazu weist die Gesamtbevölkerung ein Geschlechtsverhältnis von $m : w = 1 : 1,10$ auf (16). Damit sind Männer etwas häufiger betroffen, als ihr Anteil an der Gesamtbevölkerung erwarten ließe, was allerdings nicht überrascht, wenn man das Geschlechtsverhältnis bei den Gastroskopien mit berücksichtigt. Dieses beträgt an unserem Institut $m : w = 1 : 0,90$. Das Geschlechtsverhältnis in unserem Patientengut korreliert somit in etwa mit der Geschlechtsverteilung bei den Gastroskopien. Das Durchschnittsalter der Patienten aufgeschlüsselt nach dem Geschlecht ist in Tabelle 2 ersichtlich.

Durchschnittsalter	Männer :	65,43	Jahre
	(n = 35)		
Durchschnittsalter	Frauen :	72,72	Jahre
	(n = 33)		

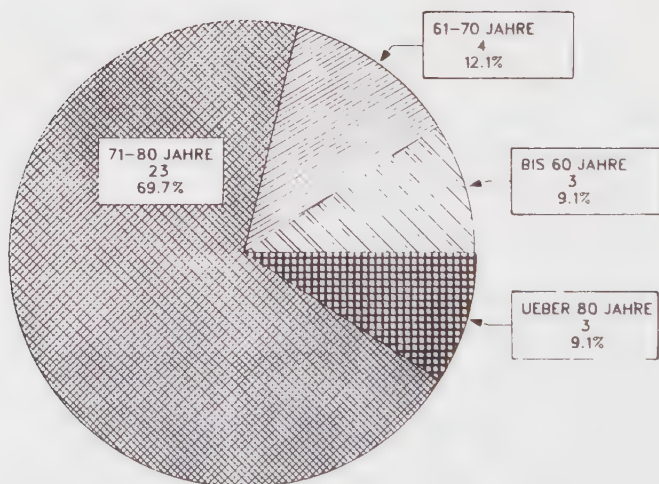
Tab. 2: Durchschnittsalter der Patienten

Auffallenderweise liegt es sowohl für Männer als auch für Frauen sehr hoch, wobei beim männlichen Geschlecht durchschnittlich 7 Jahre früher der Befund "solitäre Dysplasie" erhoben wird. Ein Vergleich der prozentualen Verteilung auf Altersgruppen in Zehnjahresintervallen (bis 60 Jahre und über 80 Jahre sind jeweils in einem Intervall zusammengefaßt) zeigt, daß Männer in nahezu der Hälfte der Fälle in einem Alter von 61 - 70 Jahren betroffen sind (siehe Tab. 3).

Dagegen beträgt das Alter der Frauen in mehr als 2/3 der Fälle 71 bis 80 Jahre (siehe Tab. 4). Bei der Beurteilung der Altersstruktur unserer 68 Patienten muß jedoch dem ungleichmäßigen Altersaufbau der Gesamtbevölkerung in der BRD Rechnung getragen werden. Deshalb wird der Altersstruktur unseres Patientenguts die Altersstruktur der Gesamtbevölkerung sowie die von Gastroskopiepatienten (an unserem Institut) aufgeschlüsselt nach dem Geschlecht gegenübergestellt (siehe Tab. 5 und 6). In unserem Patientengut sind bei beiden Geschlechtern die bis 60 jährigen weniger häufig vertreten, als ihr Anteil an der Gesamtbevölkerung und bei den Gastroskopiepatienten erwarten ließe. Dagegen sind die Altersgruppen über 60 Jahre bei den Männern und über 70 Jahre bei den Frauen im Patientengut häufiger vertreten als in den Vergleichskollektiven "Gesamtbevölkerung" und "Gastroskopiepatienten". Im Geschlechtsvergleich fällt auf, daß bei allen drei Kollektiven in jüngerem Alter die Männer überwiegen, während bei den Älteren die Frauen überwiegen. Während aber bei der Gesamtbevölkerung und bei den Gastroskopiepatienten die Grenze bei 60 Jahren anzusetzen ist, liegt diese bei den Dysplasie-Patienten erst bei 70 Jahren. Eine relative Überrepräsentation von Männern im Alter zwischen 61 und 70 Jahren und von Frauen im Alter von 71 bis 80 Jahren ist aber weder bei der Gesamtbevölkerung noch bei den Gastroskopiepatienten festzustellen. Die überzufällige Häufung von solitären Dysplasien in der jeweiligen Dekade bei Männern und bei Frauen kann somit nicht allein auf den unterschiedlichen Aufbau der Alterspyramide der Gesamtbevölkerung sowie der Gastroskopiepatienten zurückgeführt werden. Zieht man den Schweregrad der dysplastischen Epithelveränderungen mit in Betracht, so zeigt sich ein äußerst interessantes Bild (siehe Tab. 7 und 8). Während bei den Männern die "schweren Dysplasie"-Fälle überwiegen, überwiegen bei den Frauen die "mäßigen Dysplasie"-Fälle. Hinzu kommt, daß bei den Frauen bis zum 70. Lebensjahr kein einziger "schwere Dysplasie"-Fall zu finden ist. Dagegen haben bereits 40 % ihrer männlichen Altersgenossen bei Erreichen dieses Alters eine schwere Dysplasie entwickelt (14,3 % schon bis zum 60. Lebensjahr). Unter der Annahme, daß sich eine schwere Dysplasie immer aus einer leichten Dysplasie



Tab. 3: Altersverteilung Männer



Tab. 4: Altersverteilung Frauen

MÄNNER: Alter in Jahren	Bevölkerung (BRD)	Gastroskopie- Patienten	Dysplasie- Patienten
- 60	85 %	70,2 %	22,9 %
61 - 70	7,6 %	16,3 %	45,7 %
71 - 80	5,9 %	11,7 %	28,6 %
81 -	1,5 %	1,8 %	2,9 %
	100 %	100 %	100 %

Tab. 5: Altersvergleich Männer

FRAUEN: Alter in Jahren	Bevölkerung (BRD)	Gastroskopie- Patienten	Dysplasie- Patienten
- 60	76,9 %	60,4 %	9,1 %
61 - 70	10,7 %	19,8 %	12,1 %
71 - 80	9,2 %	17,1 %	69,7 %
81 -	3,2 %	2,7 %	9,1 %
	100 %	100 %	100 %

Tab. 6: Altersvergleich Frauen

MÄNNER:	Gesamt	Dys I	Dys II	Dys III
Alter in Jahren	n = 35	n = 5	n = 11	n = 19
- 60	22,9 %	2,9 %	5,7 %	14,3 %
61 - 70	45,7 %	5,7 %	14,3 %	25,7 %
71 - 80	28,6 %	5,7 %	11,4 %	11,4 %
81 -	2,9 %	-	-	2,9 %
	100 %	14,3 %	31,4 %	54,3 %

Tab. 7: Altersverteilung Männer unter Berücksichtigung des Schweregrads der dysplastischen Epithelveränderungen

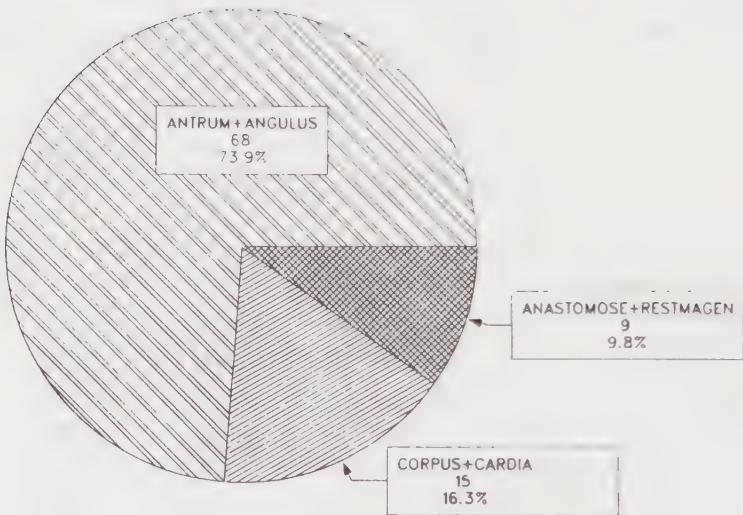
FRAUEN:	Gesamt	Dys I	Dys II	Dys III
Alter in Jahren	n = 33	n = 6	n = 20	n = 7
- 60	9,1 %	3,0 %	6,1 %	-
61 - 70	12,1 %	6,1 %	6,1 %	-
71 - 80	69,7 %	9,1 %	42,4 %	18,2 %
81 -	9,1 %	-	6,1 %	3,0 %
	100 %	18,2 %	60,6 %	21,2 %

Tab. 8: Altersverteilung Frauen unter Berücksichtigung des Schweregrads der dysplastischen Epithelveränderungen

über eine mäßige Dysplasie entwickelt, könnte zumindest bei unserem Patientengut davon ausgegangen werden, daß bei den Männern der Beginn dieses Entwicklungsprozesses einige Jahre vor dem 60. Lebensjahr liegt, während er bei den Frauen so um das 60. Lebensjahr herum anzusetzen ist. Vielleicht erreichen dann viele Frauen das Stadium der schweren Dysplasie nicht mehr.

3.2. Die Lokalisation der Dysplasien

Die Lokalisation aller von uns untersuchten Dysplasien ist in Tabelle 9 dargestellt, wobei in einem Fall die Karteiblätter keinerlei Angaben zur Lokalisation enthielten. 73,9 % von somit 92 Dysplasie-Fällen werden im Antrum einschließlich Angulus gefunden. In 16,3 % der Fälle sind die dysplastischen Epithelveränderungen im Korpus- und Kardiabereich lokalisiert. Annähernd 10 % der Dysplasien treten im operierten Magen auf (bei ziemlich gleichmäßiger Verteilung auf Anastomose und Restmagen). Betrachtet man die Lokalisation in Abhängigkeit vom Dysplasiegrad (siehe Tab. 10), zeigen sich keinerlei signifikante Unterschiede hinsichtlich der örtlichen Verteilung der einzelnen Dysplasiegrade, obwohl gewisse Tendenzen zu erkennen sind. Insbesondere fällt auf, daß bei den schweren Dysplasien ein vergleichsweise hoher Prozentsatz im Anastomosen- und Restmagenbereich lokalisiert ist. Dies unterstreicht die Bedeutung des operierten Magens als präkanzeröse Kondition. Leichte Dysplasien werden im Anastomosen- und Restmagenbereich nicht gefunden. Vielmehr scheinen sie bevorzugt im Antrum (einschließlich Angulus) lokalisiert zu sein.



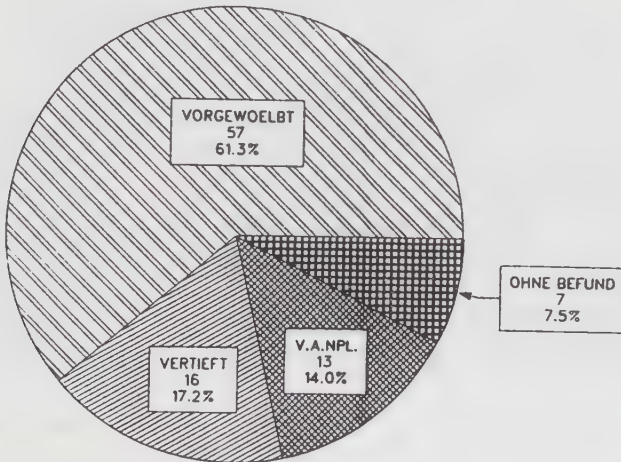
Tab. 9: Lokalisation

LOKALISATION:	Gesamt n = 92	Dys I n = 14	Dys II n = 42	Dys III n = 36
Antrum u. Angulus	73,9 %	85,7 %	78,6 %	63,9 %
Korpus u. Kardia	16,3 %	14,3 %	14,3 %	19,5 %
Anastomose u. Restmagen	9,8 %	-	7,1 %	16,6 %
	100 %	100 %	100 %	100 %

Tab. 10: Lokalisation unter Berücksichtigung des Schweregrads der dysplastischen Epithelveränderungen

3.3. Der endoskopische Befund

Makroskopisch imponierten die 93 solitären Dysplasien wie folgt (siehe Tab. 11). Der Endoskopiebefund beschreibt in 61,3 % der Fälle



Tab. 11: Endoskopiebefund

vorgewölbte oder polypöse Läsionen (siehe Abb. 5). Diese Gruppe umfaßt alle Fälle mit der endoskopischen Angabe "Polyp" (= 30,1 %) und "flacher Polyp" (= 15,1 %). Hinzu kommen noch die Fälle, wo vom Endoskopiker der Ausdruck "Falte", eventuell mit dem beschreibenden Zusatz "hyperplastisch", "polypoid", "starr" oder "unregelmäßig", gewählt wurde (=16,1 %). In 17,2 % aller Fälle werden flache oder vertiefte Läsionen gesehen (siehe Abb. 6). Dieser Gruppe werden die Endoskopiebefunde "Ulkus" (= 4,3 %), "Erosion" (= 2,2 %) und "Gastritis" (= 10,7 %) zugerechnet. Der Begriff "Gastritis" wurde vom Endoskopiker im allgemeinen dann verwendet, wenn die Schleimhaut stark gerötet war, oder wenn ein Durchscheinen der submukösen Gefäße sowie das Vorliegen fleckförmiger, grau-weißlicher Farbveränderungen eine Gastritis vermuten ließ. Ein Verdacht auf ein Neoplasma ohne weitere klinische Beschreibung wird in 14 % der 93 Fälle geäußert. Auffallenderweise ist dabei die Läsion in etwa 1/3 dieser Fälle (5,5 % von 14 %) im operierten Magen lokalisiert,

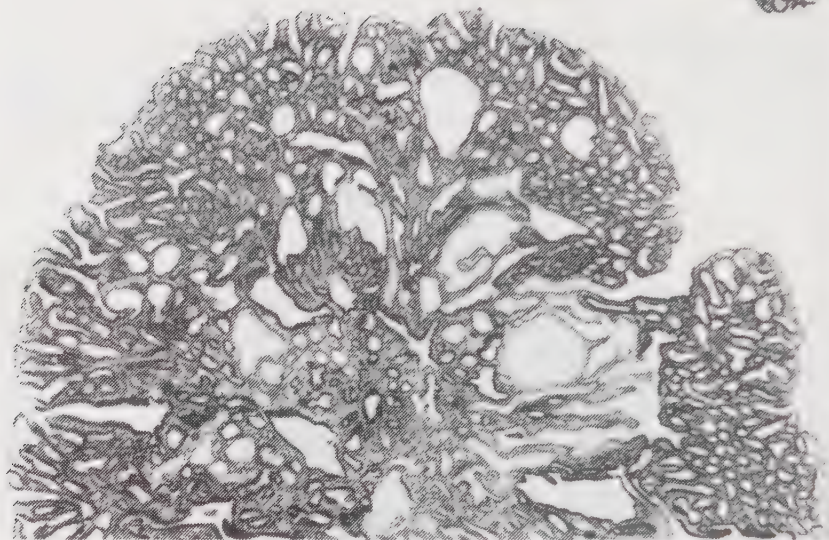


Abb. 5: Polypöse dysplastische Läsion (Adenom) des Antrums; die Störung der Schleimhautarchitektur stellt einen ausgeprägten Befund dar (H & E)

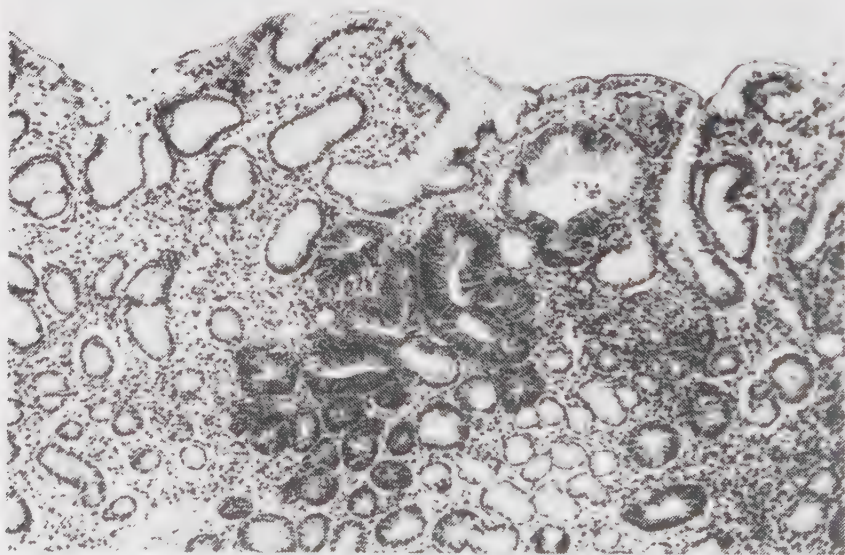


Abb. 6: Fokale, im Schleimhautniveau liegende Dysplasie; endoskopischer Befund: "Gastritis ?" (H & E)

ENDOSKOPIE:	Gesamt n = 93	Dys I n = 14	Dys II n = 42	Dys III n = 37
Vorgewölbt o. Polypös	61,3 %	71,4 %	64,3 %	54,1 %
Flach o. vertieft	17,2 %	14,3 %	16,7 %	18,9 %
V. a. Npl.	14 %	7,15 %	11,9 %	18,9 %
ohne Befund	7,5 %	7,15 %	7,1 %	8,1 %
	100 %	100 %	100 %	100 %

Tab. 12: Endoskopiebefund unter Berücksichtigung des Schweregrads der dysplastischen Epithelveränderungen

während insgesamt gesehen der operierte Magen nur 1/10 unseres Untersuchungsguts ausmacht. In 7,5 % aller Fälle erscheint die dysplastisch veränderte Mukosa makroskopisch unauffällig bzw. wird endoskopisch nichts gesehen. Eine Auswertung der Endoskopiebefunde unter Berücksichtigung der einzelnen Dysplasiegrade (siehe Tab. 12) zeigt, daß sich die drei Schweregrade der Dysplasie diesbezüglich nicht unterscheiden. In allen drei Gruppen ist annähernd derselbe Prozentsatz (7 - 8 %) makroskopisch unauffällig. Bei den vorgewölbten und polypösen Läsionen überwiegen hingegen die leichten Formen der Dysplasie. Eine Tendenz zur höhergradigen Dysplasie ist bei den flachen und vertieften Läsionen festzustellen. Dies gilt noch mehr für die Fälle, wo vom Endoskopiker der Verdacht auf ein Neoplasma geäußert wurde. Die Unterschiede zwischen den drei Dysplasiegraden hinsichtlich der makroskopischen Erscheinungsform sind allerdings nicht signifikant.

3.4. Gastritische Veränderungen in der Umgebung der Dysplasien

Der Zustand der Schleimhaut wird unter Berücksichtigung der Lokalisation der Dysplasien betrachtet. Bei den 68 im Antrum (einschließlich Angulus) lokalisierten Dysplasien war in 30 Fällen keine Information über den Zustand der Antrumschleimhaut erhältlich. In den verbleibenden 38 Fällen sieht die Antrumschleimhaut wie folgt aus: Einen Normalbefund ohne gastritische Veränderungen weisen 10,5 % der 38 Fälle auf. In 21 % wird von einer Oberflächengastritis berichtet. Eine chronisch atrophische Gastritis der Antrummukosa wird in 68,5 % der Fälle diagnostiziert. 25 mal (von diesen 38 Fällen) sind zusätzlich noch Informationen über den Zustand der Korpusmukosa erfaßt worden, obwohl die zugehörigen 25 Dysplasien im Antrum lokalisiert sind. Dabei stehen 16 % normaler bzw. unveränderter Korpus Schleimhaut 40 % gegenüber, wo die Korpusmukosa im Sinne einer Oberflächengastritis verändert ist. In den restlichen 44 % der 25 Fälle weist die Korpus Schleimhaut eine chronisch atrophische Gastritis auf. Das bedeutet, daß bei Lokalisation der Dysplasie im Antrum in etwa 2/3 der Fälle eine chronisch atrophische Gastritis des Antrums vorliegt. In annähernd der Hälfte der Fälle erstreckt sich die chronisch atrophische Gastritis auch auf die Korpusmukosa. Bei den 15 im Korpus- und Kardiabereich lokalisierten Dysplasien verhindert eine zu geringe Fallzahl eine entsprechende Auswertung. Die Karteiblätter enthielten nämlich in 10 der 15 in diesem Abschnitt lokalisierten Fälle keine Angaben zum histologischen Befund der umgebenden Schleimhaut. In den verbleibenden 5 Fällen ist die Korpus Schleimhaut 2 mal im Sinne einer Oberflächengastritis und 3 mal im Sinne einer chronisch atrophischen Gastritis verändert. Die Antrum Schleimhaut weist in diesen 5 Fällen 3 mal eine Oberflächengastritis und 2 mal eine chronisch atrophische Gastritis auf (bei Lokalisation der Dysplasien im Korpus-bzw. Kardiabereich). Auch bei den 9 im operierten Magen lokalisierten Dysplasien handelt es sich um eine zu kleine Fallzahl, zumal in einem der 9 Fälle keine Angaben über Zustand der umgebenden Mukosa vorlagen. In den restlichen 8 Fällen wird eine Oberflächengastritis diagnostiziert. Auffallenderweise liegt kein einziges Mal eine chronisch atrophische Gastritis vor.

Dies kann allerdings bei der geringen Fallzahl zufallsbedingt sein, weshalb Schlußfolgerungen an Hand des vorliegenden Zahlenmaterials nicht zulässig sind.

3.5. Die histologische Struktur der Dysplasien

59,1 % der von uns untersuchten 93 Dysplasien bieten ein ziemlich einheitliches Bild, das von Rücken an Rücken liegenden, tubulär-drüsigen Strukturen bestimmt wird (siehe Abb. 2 und 6). Papilläre Strukturelemente sind garnicht oder nur ansatzweise zu sehen. Gelegentlich sind die dysplastischen Tubuli etwas erweitert (siehe Abb. 3). Von regelrechten Zysten kann allerdings nicht gesprochen werden. In den darunter liegenden, nicht-dysplastischen Schleimhautabschnitten sind die Drüsen geringfügig dilatiert, ansonsten aber mehr oder weniger unauffällig. In 39,8 % der Fälle ist dagegen eindeutig ein zweischichtiger Aufbau zu erkennen. Auch die unteren, nicht-dysplastischen Schleimhautschichten sind dabei in charakteristischer Weise verändert. Die obere Lage der Läsion wird von dysplastischen, papillo-tubulären Strukturen gebildet (siehe Abb. 7 und 8). Die Rücken an Rücken liegenden Tubuli sind verlängert und verzweigt (siehe Abb. 7 und 8). Papilläre Einstülpungen und Vorwölbungen ins Grübchenlumen hinein sind ein häufig auszumachender Befund (siehe Abb. 7 und 8). Zystisch erweiterte, von dysplastischem Epithel ausgekleidete Grübchen bzw. Drüsen werden in den tieferen Abschnitten der dysplastischen oberen Hälfte der Läsion gesehen (siehe Abb. 4, 8 und 9). Die untere Hälfte der Läsion ist dagegen durch das Vorliegen großer, meist unregelmäßig konfigurierter Zysten charakterisiert. Diese werden von normalem, nicht-dysplastischem Epithel ausgekleidet (siehe Abb. 7, 9 und 10). In einem der 93 Fälle (= 1,1 %) liegt ausschließlich eine papilläre bzw. villöse Struktur ohne tubuläre Anteile vor. Es handelt sich dabei um eine als "schwere Dysplasie" eingestufte Läsion, die vom Endoskopiker als "Erosion" beschrieben worden ist. Unter Berücksichtigung des Schweregrads der dysplastischen Epithelveränderungen zeigt sich, daß (allerdings nicht signifikant) bei den leichten Dysplasien ein höherer Prozentsatz (78,6 %) tubuläre Strukturen aufweist als bei den mäßigen (57,1

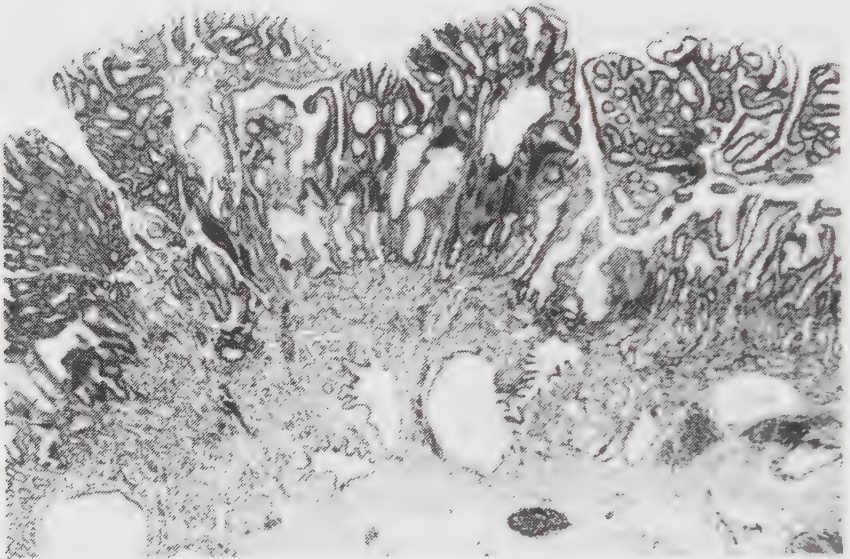


Abb. 7: Papillo-tubuläre, dysplastische Läsion; die Rücken an Rücken liegenden Tubuli sind verlängert und verzweigt (H & E)

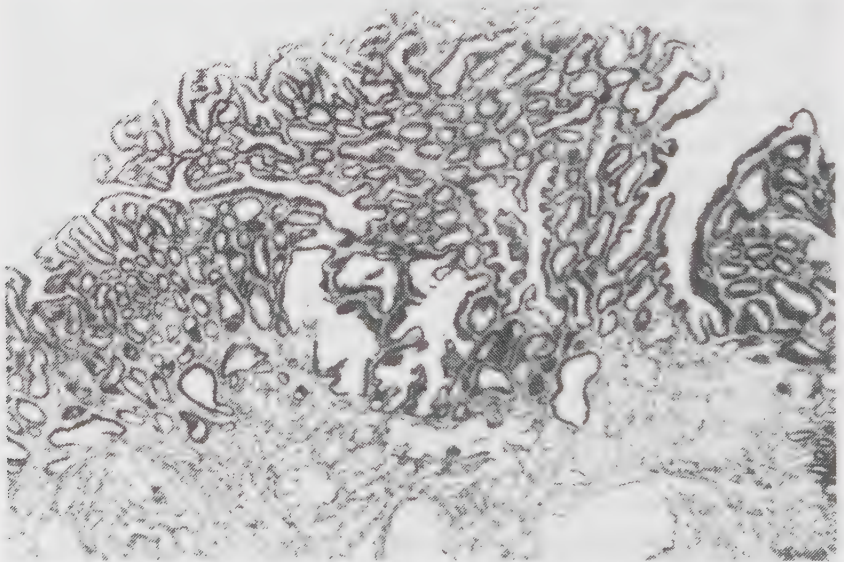


Abb. 8: Breitbasig aufsitzendes, flaches Adenom; die Grübchen bzw. Drüsen weisen papilläre Vorwölbungen und Einstülpungen ins Lumen hinein auf (H & E)

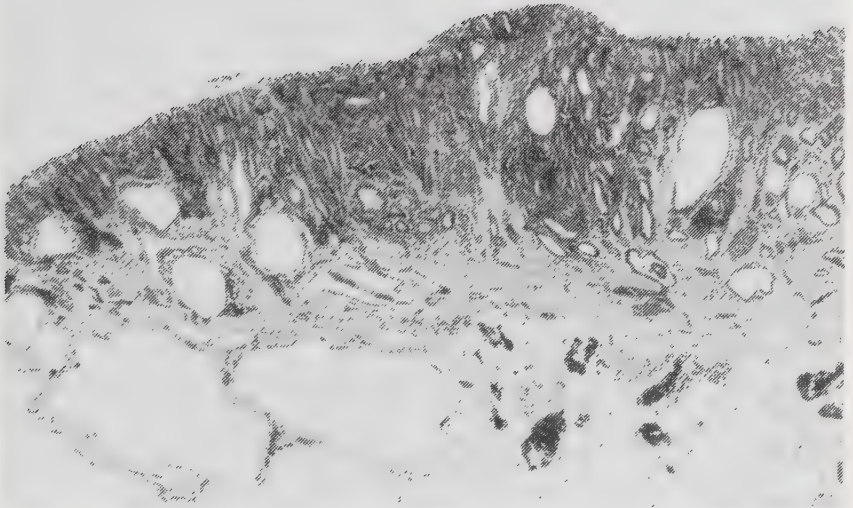


Abb. 9: Papillo-tubuläre Dysplasie; die tiefer gelegenen, dysplastischen Tubuli in der oberen Hälfte der Läsion sind zum Teil zystisch dilatiert (H & E)

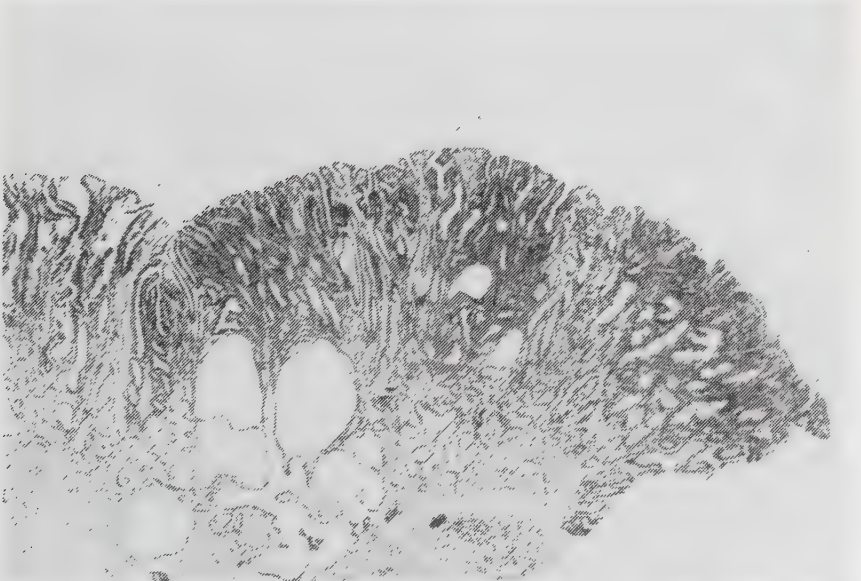


Abb. 10: Papillo-tubuläre Dysplasie; die untere Hälfte der Läsion wird von großen, teils unregelmäßig geformten Zysten, die von nicht-dysplastischem Epithel ausgekleidet werden, eingenommen (H & E)

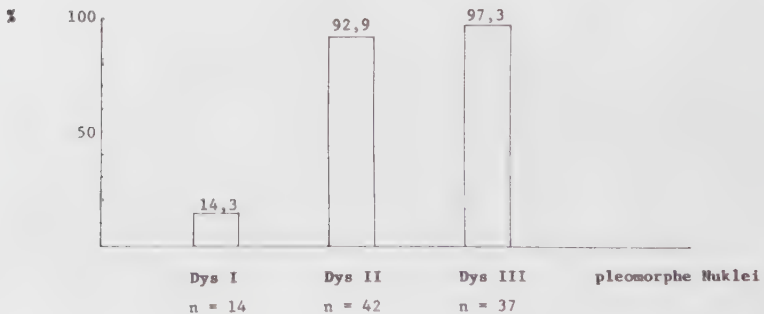
%) und schweren Dysplasien (54,1 %). Bei den höhergradigen Dysplasien sind häufiger tubulovillöse Strukturen zu finden. Wie erwartet, wird von der Struktur der Dysplasie auch die makroskopische Erscheinungsform der Läsion beeinflusst. Während bei den vorwiegend als tubulär eingestuften Dysplasien nur etwa die Hälfte (52,7 %) makroskopisch als Vorwölbung imponiert, sind dies bei den papillotubulären Dysplasien mit zweischichtigem Aufbau immerhin 75,6 %. Die Differenz ist allerdings nicht signifikant.

3.6. Parameter der zellulären Atypie

Die einzelnen Schweregrade der Dysplasie werden hinsichtlich der zellulären Atypie miteinander verglichen. Dabei zeigt sich, daß anhand zytologischer Parameter eine Abgrenzung der einzelnen Dysplasiegrade voneinander möglich ist.

3.6.1. Die Kernpleomorphie

Wie man aus Tabelle 13 ersehen kann, liegt nur bei 14,3 % aller leichten Dysplasien eine pleomorphe Kernform (siehe Abb. 11) vor.



Tab. 13: Kernpleomorphie

Bei den mäßigen Dysplasien ist dagegen in 92,9 % der Fälle eine Kernpleomorphie festzustellen. Bei den schweren Dysplasien beträgt

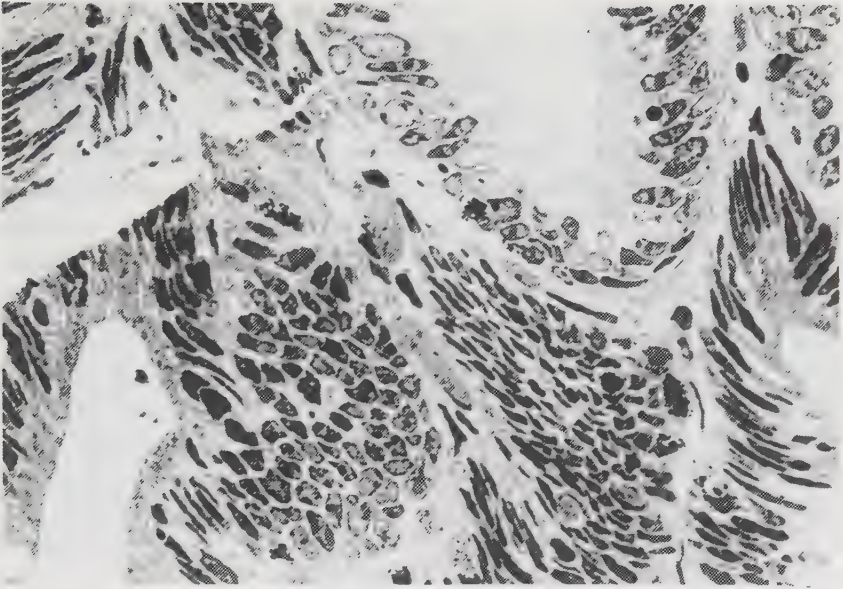


Abb. 11: Kernpleomorphie; die Zellkerne sind unterschiedlich groß und weisen erhebliche Formunregelmäßigkeiten auf (H & E)

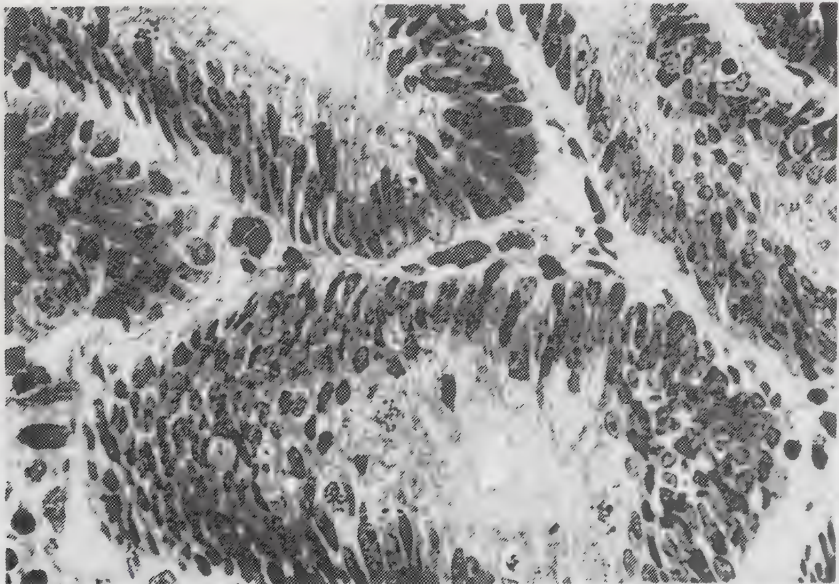
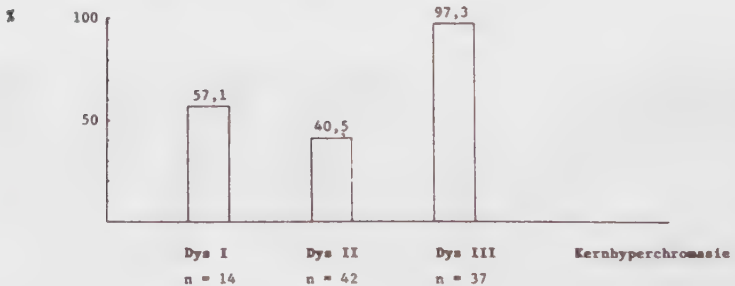


Abb. 12: Kernhyperchromasie; die Kernfeinstrukturen sind deutlich vergrößert (H & E)

der Anteil sogar 97,3 %. Der exakte Fisher-Test ergibt, daß sowohl bei den mäßigen ($p = 0,00001$) als auch bei den schweren ($p = 0,00001$) Dysplasien signifikant häufiger als bei den leichten Dysplasien eine generelle Kernpleomorphie gefunden wird. Zwischen den beiden höhergradigen Dysplasien ist der Unterschied nicht signifikant. Somit sind pleomorphe Kerne das Charakteristikum der mäßigen und schweren Dysplasie, während in der leichten Dysplasie die Kerne meist monomorph sind.

3.6.2. Die Kernhyperchromasie

In Tabelle 14 ist für die einzelnen Schweregrade der Dysplasie jeweils die relative Häufigkeit des Vorhandenseins von Zellkernen mit vergrößerten Chromatinstrukturen (siehe Abb. 12) dargestellt. Bei den



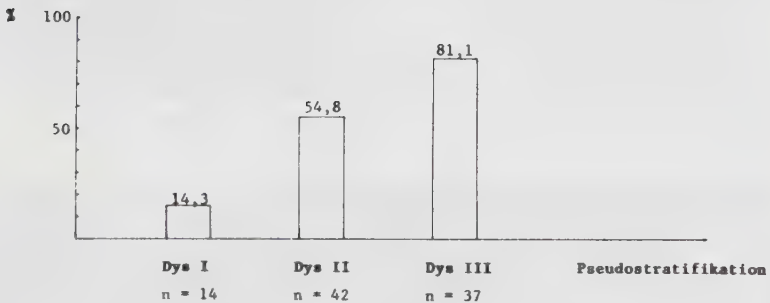
Tab. 14: Kernhyperchromasie

leichten Dysplasien wird in 57,1 % der Fälle eine Kernhyperchromasie diagnostiziert. Bei den mäßigen Dysplasien liegt dieser Anteil mit 40,5 % etwas niedriger. Im Gegensatz dazu weisen fast alle schweren Dysplasien, nämlich 97,3 %, eine Kernhyperchromasie auf. Mit Hilfe des exakten Fisher-Tests wird gezeigt, daß sich die leichten und die mäßigen Dysplasien bezüglich der relativen Häufigkeit einer Vergrößerung der Kernfeinstruktur nicht signifikant voneinander unterscheiden. Bei den schweren Dysplasien wird dagegen der Befund

"Chromatin vergrößert" signifikant häufiger gestellt als bei den leichten ($p = 0,0009$) oder mäßigen ($p = 0,00001$) Dysplasien. Dementsprechend erlaubt der zytologische Parameter "Kernhyperchromasie" eine Differenzierung zwischen der schweren Dysplasie und den leichten bzw. mäßigen Dysplasieformen.

3.6.3. Die Kernmehrreihigkeit

Bei der Untersuchungsgruppe "Dys I", die alle leichten Dysplasien umfaßt, wird nur in 14,3 % der Fälle der Befund "Pseudostratifikation" (siehe Abb. 13) erhoben (siehe Tab. 15). Im Vergleich dazu weisen



Tab. 15: Kernmehrreihigkeit

schon 54,8 % aller "mäßigen Dysplasie"-Fälle eine Zell- bzw. Kernmehrreihigkeit auf. Bei den schweren Dysplasien beträgt dieser Prozentsatz schließlich deutliche 81,1 %. Auch hier wird der exakte Fisher-Test durchgeführt, wobei sich der Parameter "Pseudostratifikation" als Faktor von großer Trennschärfe erweist. Bei den schweren Dysplasien liegt signifikant häufiger eine Pseudostratifikation der Zylinderepithelien vor als bei den mäßigen ($p = 0,012$) und den leichten ($p = 0,00001$) Dysplasien. Aber auch die mäßigen und die leichten Dysplasien unterscheiden sich hinsichtlich der relativen Häufigkeit des Befunds "Kernmehrreihigkeit" signifikant voneinander ($p = 0,008$). Somit ermöglicht dieser Parameter

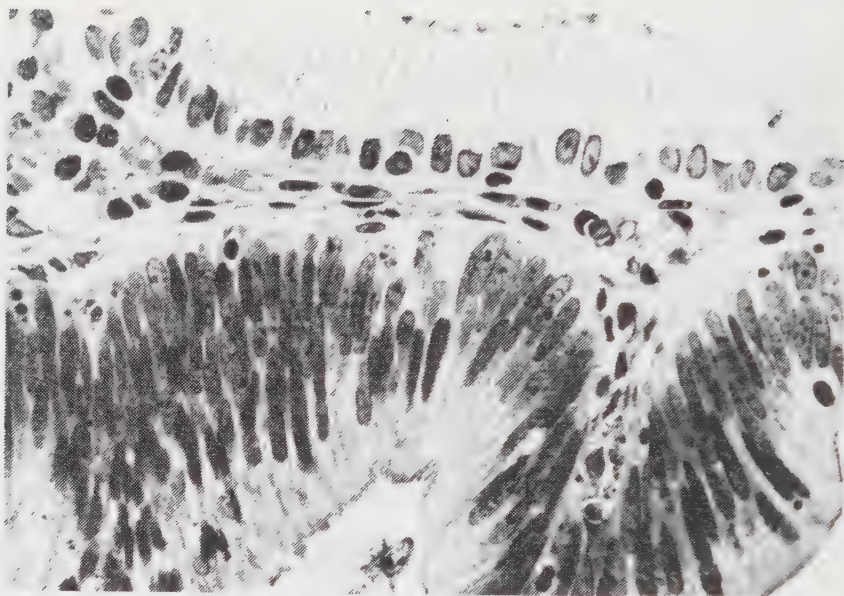


Abb. 13: Pseudostratifikation; die Zellkerne im unteren Bildteil lassen eine mehrreihige Anordnung erkennen (H & E)

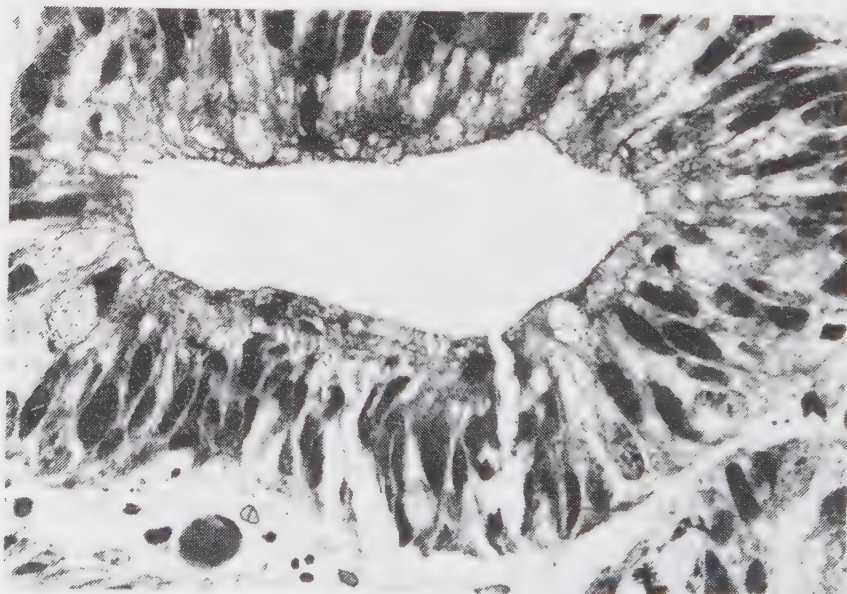
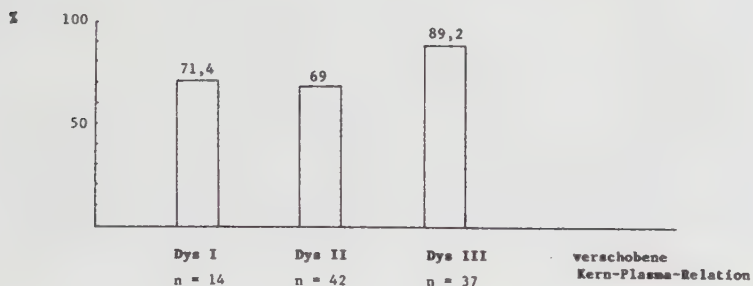


Abb. 14: Verschobene Kern-Plasma-Relation; die hyperchromatischen Zellkerne sind relativ vergrößert (H & E)

eine Abgrenzung aller drei Schweregrade der Dysplasie voneinander.

3.6.4. Die Verschiebung der Kern-Plasma-Relation

Wie Tabelle 16 zeigt, können wir bei 71,4 % der leichten Dysplasien eine generelle Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zugunsten des Kerns (siehe Abb. 14) beobachten. Annähernd derselbe Prozentsatz

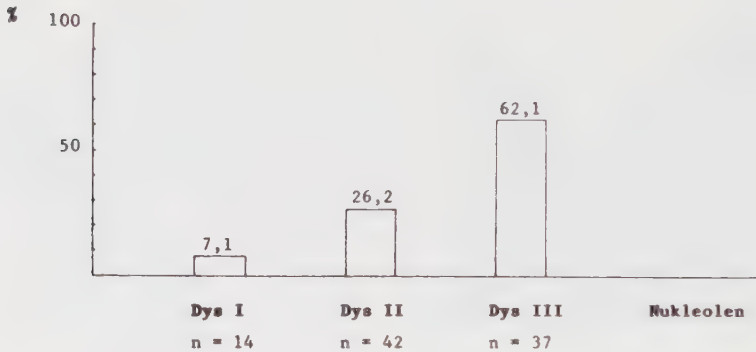


Tab. 16: Verschobene Kern-Plasma-Relation

(69 %) der mäßigen Dysplasien ist ebenfalls in diesem Sinne verändert. Bei den schweren Dysplasien weisen immerhin 89,2 % der Fälle eine relative Vergrößerung der Zellkerne auf. Das Ergebnis des exakten Fisher-Tests sieht wie folgt aus: Die leichten Dysplasien unterscheiden sich hinsichtlich der relativen Häufigkeit einer Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zugunsten der Zellkerne nicht signifikant von den mäßigen und schweren Dysplasien. Hingegen ergibt die statistische Auswertung diesbezüglich einen signifikanten Unterschied zwischen den mäßigen und schweren Dysplasieformen ($p = 0,027$). Eine Differenzierung anhand des Parameters "Kern-Plasma-Relation" ist somit nur zwischen den höhergradigen Dysplasien möglich. Insgesamt gesehen erscheint uns dieser Faktor als Variable mit der geringsten Trennungsschärfe aller zytologischen Parameter.

3.6.5. Das Vorliegen von Nukleolen

Nukleolen (siehe Abb. 15) werden bei 7,1 % der leichten Dysplasien, bei 26,2 % der mäßigen Dysplasien und bei 62,1 % der schweren Dysplasien gefunden (siehe Tab. 17). Der prozentuale Anteil der



Tab. 17: Nukleolen

Fälle, wo Nukleolen in nahezu jedem Zellkern sichtbar sind, nimmt also wie erwartet mit steigendem Dysplasiegrad zu. Der exakte Fisher-Test ergibt, daß bei den schweren Dysplasien signifikant häufiger das Vorliegen von Nukleolen festgestellt wird als bei den leichten ($p = 0,0004$) und mäßigen ($p = 0,0006$) Dysplasien. Eine Unterscheidung zwischen den beiden Letztgenannten ist allerdings anhand dieses zytologischen Parameters nicht möglich. Bei den mäßigen Dysplasien werden nicht signifikant häufiger Nukleolen gefunden als bei den leichten Dysplasien. Somit kann über das Vorliegen von Nukleolen zwischen einer schweren und den weniger ausgeprägten Dysplasien differenziert werden.

3.7. Die Mitosen in der Dysplasie

Das Ausmaß der gesteigerten Proliferationstätigkeit der dysplastischen Epithelien wird über die Mitosen in der Dysplasie erfaßt. Eine Differenzierung zwischen den leichten Dysplasien und regenerations-

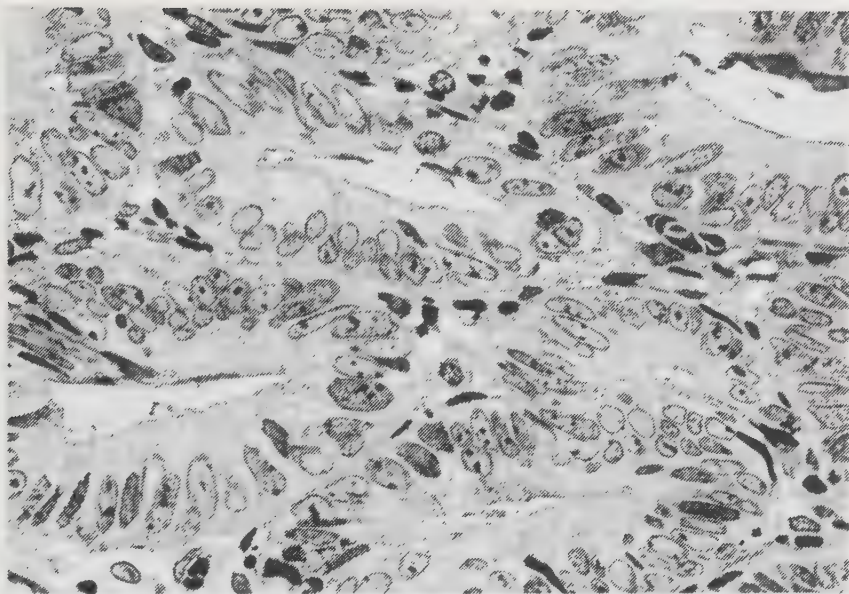


Abb. 15: Nukleolen; in nahezu jedem Zellkern sind ein oder mehrere Kernkörperchen sichtbar (H & E)

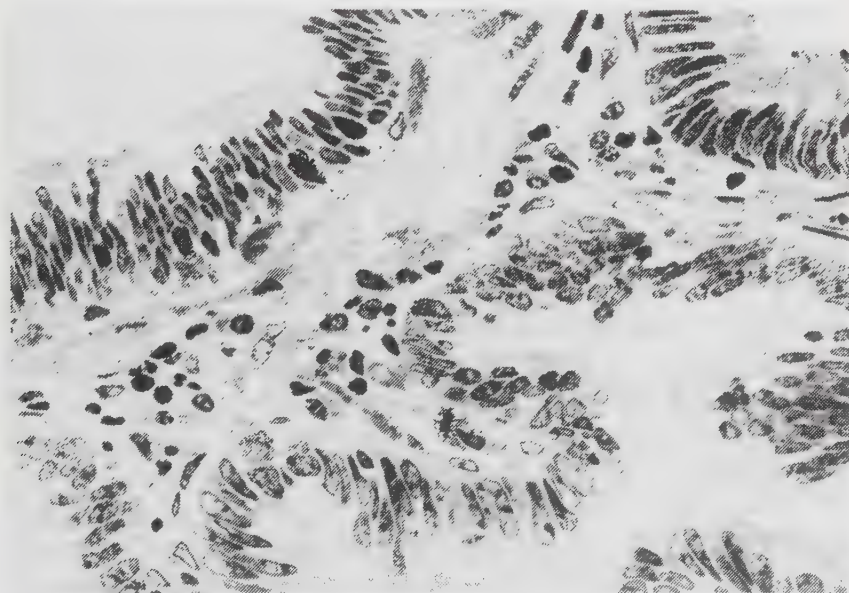


Abb. 16: Zelluläre Atypie; außerdem sind (keine Grimelius-Silber-Frb. !)
EAS mit basalen, feinkörnigen Granula zu erkennen (H & E)

Schleimhautveränderungen anhand der Mitosen erweist sich dabei als möglich, obwohl nicht alle Parameter, die in Zusammenhang mit der Zellteilung festgehalten worden sind, diesbezüglich die gleiche Trennungsschärfe aufweisen.

3.7.1. Die Verbreiterung der Proliferationszone

Die Mitosenzählung bei drei transversal angeschnittenen Grübchen, die von dysplastischem Epithel ausgekleidet werden, ergibt folgendes (siehe Tab. 18): Bei 47,1 % aller schweren Dysplasien werden am

Mehr als 2 Mit/3 Drittel	Dys I n = 4	Dys II n = 23	Dys III n = 17
Oberes Drittel	-	13 %	17,6 %
Mittleres Drittel	25 %	26 %	58,8 %
Unteres Drittel	25 %	26 %	47,1 %

Tab. 18: Mitosenverteilung

Grund der drei Grübchen insgesamt mehr als 2 Mitosen gefunden, was bedeutet, daß in diesen Fällen durchschnittlich in jedem der drei unteren Grübchendrittel mindestens 1 Mitose vorliegt. Für die leichten und mäßigen Dysplasien beträgt dieser Prozentsatz nur 25 bzw. 26 %. Der Unterschied zu den schweren Dysplasien ist jedoch nicht signifikant. Im mittleren Grübchenabschnitt werden bei 58,8 % der schweren Dysplasien mehr als 2 Mitosen in den drei Grübchen gezählt. Dagegen liegt dieser Anteil für die leichten und mäßigen Dysplasien wiederum nur bei 25 bzw. 26 %. Der exakte Fisher-Test ergibt diesmal, daß bei den schweren Dysplasien signifikant häufiger mehr als 2 Mitosen in den drei mittleren Grübchendritteln gefunden werden als bei den mäßigen Dysplasien ($p = 0,039$). Dagegen

unterscheiden sich die schweren und die leichten Dysplasien überraschenderweise nicht signifikant voneinander, was aber auf die geringe Fallzahl bei den leichten Dysplasien zurückgeführt werden darf. Im oberen Drittel schließlich werden bei keiner einzigen der leichten Dysplasien mehr als 2 Mitosen in den drei Grübchen festgestellt, während bei den mäßigen Dysplasien der Anteil immerhin 13% beträgt. Bei den schweren Dysplasien werden im oberen Teil in 17,6 % der Fälle mehr als 2 Mitosen pro drei Grübchen ausgezählt. Auch hier sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Schweregraden der Dysplasie hinsichtlich der relativen Häufigkeit nicht signifikant. Betrachtet man die Ergebnisse insgesamt, lassen sich dennoch gewisse Tendenzen erkennen. Bei den schweren Dysplasien finden sich in jedem der drei Grübchenabschnitte mehr Mitosen als bei den leichten und mäßigen Dysplasien, was aber nur für das mittlere Drittel signifikant ist. Gleichzeitig kann mit zunehmendem Dysplasiegrad eine Verbreiterung der Proliferationszone festgestellt werden. Während diese bei den leichten Dysplasien auf das mittlere und untere Grübchendrittel beschränkt ist, gehört bei den mäßigen und schweren Dysplasien in einem Teil der Fälle auch der obere Grübchenabschnitt dazu. Die Verbreiterung der Regenerationszone geht mit einer deutlichen Verschiebung der Mitosen in das mittlere und obere Grübchendrittel einher. So sind die Mitosen bei den leichten Dysplasien gleichmäßig auf die beiden unteren Drittel verteilt. Dies trifft in der Hauptsache auch für die mäßigen Dysplasien zu, obwohl hier die Mitosen schon zum Teil im oberen Grübchendrittel lokalisiert sind. Bei den schweren Dysplasien liegt das Maximum der Mitosen im mittleren Grübchenbereich und auch im oberen Grübchenabschnitt finden relativ häufig Zellteilungen statt.

3.7.2. Atypische Mitosen

Die Mitosenzählung in dem $234\ \mu\text{m} \times 234\ \mu\text{m}$ großen Blickfeld wurde bei den Dysplasien, bei der umgebenden intestinal metaplastischen Mukosa und bei einer Gruppe von Regenerationsschleimhaut durchgeführt, wobei die Mitosen auch gleich einer bestimmten Zellteilungsphase zugeordnet wurden. In Tabelle 19 sind die dabei ermittelten

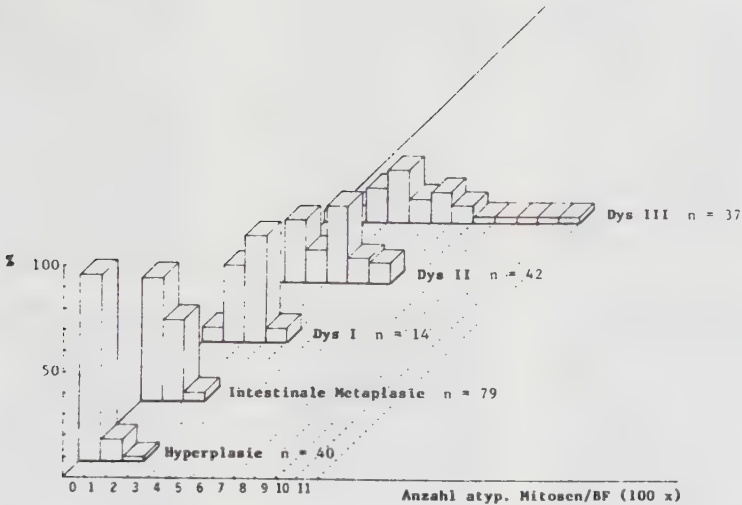
durchschnittlichen Mitosenzahlen festgehalten. Von der intestinalen

Durchschnittliche Anzahl/BF (100 x)	Hyperplasie n = 40	IM n = 79	Dys I n = 14	Dys II n = 42	Dys III n = 37
Prophase - Mitosen	1,35	0,68	0,93	0,95	0,76
Metaphase - Mitosen	1,42	1,03	1,29	1,07	1,22
Anaphase - Mitosen	1,05	0,94	0,57	1,07	0,97
Telophase - Mitosen	0,90	0,48	0,93	0,62	0,81
atypische Mitosen	0,15	0,46	1,50	2,60	3,95
Mitosen gesamt	4,87	3,59	5,22	6,31	7,71

Tab. 19: Mitosenanzahl unter Berücksichtigung der Mitosephasen

Metaplasie über die foveoläre Hyperplasie hin zu den dysplastischen Epithelveränderungen ist eine Zunahme der Mitosengesamtzahl festzustellen, wobei innerhalb der Dysplasien die Mitosenzahl mit zunehmendem Schweregrad der Dysplasie nochmals ansteigt. Im Schnitt werden bei den schweren Dysplasien etwa doppelt so viele in der Teilung befindliche Zellen gefunden als in den intestinal metaplastischen Bezirken. Unter Berücksichtigung der Mitosephasen zeigt sich jedoch, daß bei den normalen Zellteilungsphasen keine Zunahme der jeweils in diesen Phasen befindlichen Mitosen festgestellt werden kann. Die Häufigkeiten unterliegen nur einer zufallsbedingten Schwankung. Die Zunahme der Mitosengesamtzahl muß somit ausschließlich auf die Zunahme der atypischen Mitosen (siehe Abb. 17) zurückgeführt werden.

In Tabelle 20 ist der entscheidende Parameter "atypische Mitosen" nochmals in ausführlicher Form dargestellt. Bei der statistischen Auswertung wird keine oder eine atypische Mitose im Blickfeld noch als "normal" angesehen, da sich für die physiologischen Mitosephasen



Tab. 20: Atypische Mitosen

jeweils auch eine durchschnittliche Anzahl von etwa einer Mitose ergeben hat (siehe Tab. 19). Während bei der Gruppe der Regenerationsschleimhaut und bei der intestinalen Metaplasie nur in 2 bzw. 4 % der Fälle mehr als 1 atypische Mitose gefunden wird, beträgt dieser Anteil bei den leichten Dysplasien 57,1 % und bei den mäßigen Dysplasien 71,4 %. Die schweren Dysplasien weisen sogar in 86,5 % der Fälle 2 oder mehr atypische Mitosen im Blickfeld auf. Der exakte Fisher-Test ergibt, daß sich das Regenerationsepithel und die intestinale Metaplasie hinsichtlich des Auftretens von mehr als 1 atypischen Mitose pro Blickfeld nicht signifikant voneinander unterscheiden. Dasselbe gilt für die mäßigen und die leichten Dysplasien sowie für die mäßigen und die schweren Dysplasien. Dagegen unterscheiden sich die leichten und die schweren Dysplasien diesbezüglich signifikant voneinander ($p = 0,033$). Entscheidende Bedeutung kommt jedoch dem folgenden Befund zu: Jeder Schweregrad der Dysplasie unterscheidet sich hinsichtlich des Auftretens von mehr als 1 atypischen Mitose pro Blickfeld signifikant sowohl von der foveolären Hyperplasie als auch von der intestinalen Metaplasie

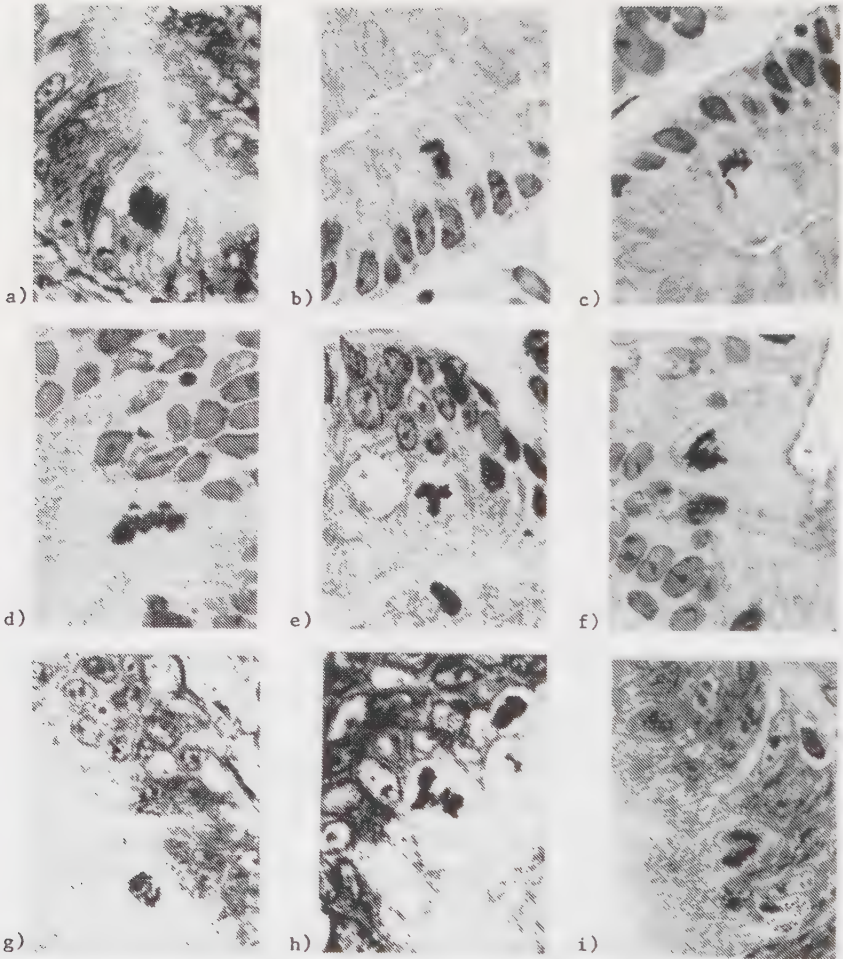


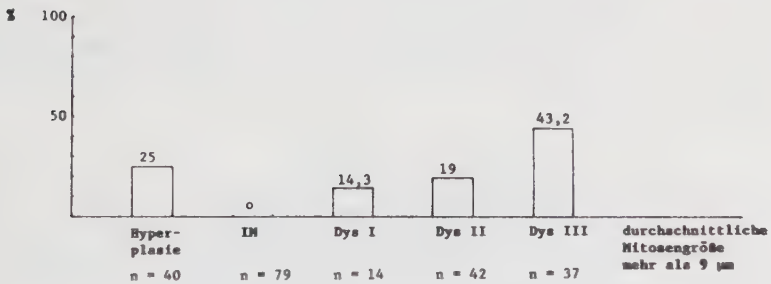
Abb. 17: Atypische Mitosen in der Dysplasie

- a) abnorm großer, polyploder Prophasenkern mit abstehendem Chromosomenanteil
- b) gestörte Prometaphase mit zentraler Einschnürung
- c - f) gestörte Metaphase: verzögerte Anordnung in der Teilungsebene, tripolare und C-förmige Mitosen
- g - i) gestörte Anaphase: die beiden neu entstehenden Kerne sind unterschiedlich groß, die Teilung bleibt unvollständig (H & E)

(mit jeweils $p = 0,00001$). Somit ist anhand der atypischen Mitosen eine eindeutige Abgrenzung nicht präkanzeröser, regenerativ bedingter Schleimhautveränderungen möglich. Atypische Mitosen werden fast ausschließlich in den Dysplasien gesehen.

3.7.3. Die Zunahme der Mitosengröße

Die Mitosengröße wird als dritter Parameter neben der Mitosenverteilung und der Mitosenanzahl ausgewertet, wobei für jeden Fall aus den 10 gemessenen Mitosen ein Durchschnittswert gebildet wird. In Tabelle 21 ist für einzelnen Gruppen der Prozentsatz der Fälle aufgetragen, wo die durchschnittliche Mitosengröße mehr als $9 \mu\text{m}$ beträgt. In der intestinal metaplastischen Mukosa, welche die



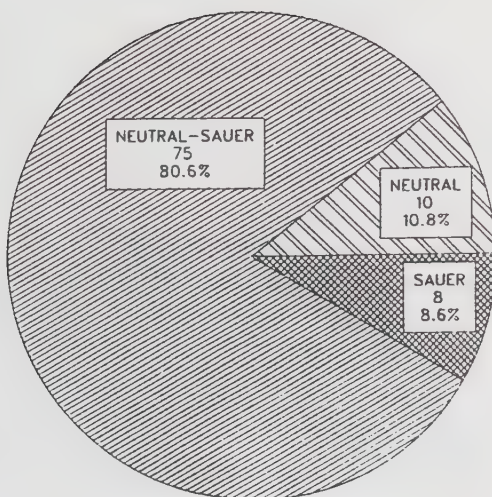
Tab. 21: Mitosengröße

Dysplasien umgibt, sind die Mitosen in allen 79 Fällen im Durchschnitt kleiner als $9 \mu\text{m}$. Im Gegensatz dazu liegt bei 14,3 % der leichten Dysplasien, bei 19 % der mäßigen Dysplasien und bei 43,2 % der schweren Dysplasien eine mittlere Mitosengröße von mehr als $9 \mu\text{m}$ vor. Somit nimmt die Mitosengröße mit steigendem Dysplasiegrad zu. Überraschenderweise findet sich aber auch bei einem Viertel der "Hyperplasie"-Fälle eine durchschnittliche Mitosengröße von mehr als $9 \mu\text{m}$. Der exakte Fisher-Test zeigt, daß bei allen drei Dysplasiegraden nicht signifikant häufiger bzw. seltener als bei der Regenerationsschleimhaut eine mittlere Mitosengröße von mehr als

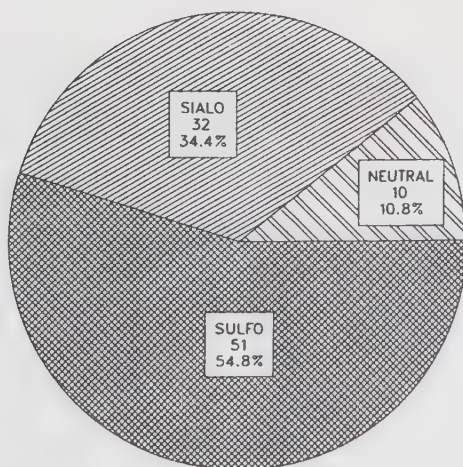
9 μm gemessen wird. Eine Differenzierung zwischen reaktiven Zell- und Kernunregelmäßigkeiten und "echten" dysplastischen Epithelveränderungen über die Mitosengröße ist damit nicht möglich. Signifikant ist hingegen der Mitosengrößenunterschied zwischen der intestinalen Metaplasie und der foveolären Hyperplasie ($p = 0,00001$), wie auch von der intestinalen Metaplasie zur leichten ($p = 0,02$), mäßigen ($p = 0,0003$) und schweren ($p = 0,00001$) Dysplasie. Dies dürfte aber in der Praxis keine Bedeutung haben. Anders sieht es bei der Abgrenzung der einzelnen Schweregrade der Dysplasie voneinander aus. Bei den schweren Dysplasien findet sich signifikant häufiger eine durchschnittliche Mitosengröße von mehr als 9 μm als bei den leichten ($p = 0,05$) und mäßigen ($p = 0,02$) Dysplasien. Die beiden letzteren Gruppen unterscheiden sich diesbezüglich nicht signifikant. Das bedeutet, daß eine schwere Dysplasie über die mittlere Mitosengröße von dysplastischen Epithelveränderungen leichterer Ausprägung abgegrenzt werden kann. Hingegen ist eine Differenzierung zwischen der leichten und der mäßigen Form der Dysplasie anhand der Mitosengröße nicht zulässig.

3.8. Die Mukosubstanzen in der Dysplasie

Bei der histochemischen Untersuchung der Dysplasien kommen wir zu folgenden Ergebnissen: Die dysplastischen Epithelien enthalten in der Regel apikal geringe Mengen Muzine (siehe Abb. 18). Große schleimgefüllte Becherzellen stellen einen seltenen Befund dar. Ihre Zahl nimmt, wie erwartet, mit zunehmendem Dysplasiegrad ab. Hinsichtlich der Qualität der produzierten Mukosubstanzen sind keine Unterschiede zwischen den einzelnen Schweregraden der Dysplasie festzustellen. Insgesamt gesehen werden in 10,8 % der 93 Fälle nur Neutralschleime produziert (siehe Tab. 22). 8,6 % der Dysplasien zeichnen sich durch das ausschließliche Vorhandensein von sauren Muzinen aus. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (80,6 %) werden jedoch sowohl neutrale als auch saure Schleime gesehen (siehe Abb. 19). Wenn man zwischen der Produktion von Neutralschleimen sowie von Sialo- und Sulfomuzinen unterscheidet, ergibt sich folgendes Bild (siehe Tab. 23): Der Prozentsatz der Fälle, wo ausschließlich



Tab. 22: Neutrale und saure Schleime in der Dysplasie



Tab. 23: Sialo- und Sulfomuzine in der Dysplasie

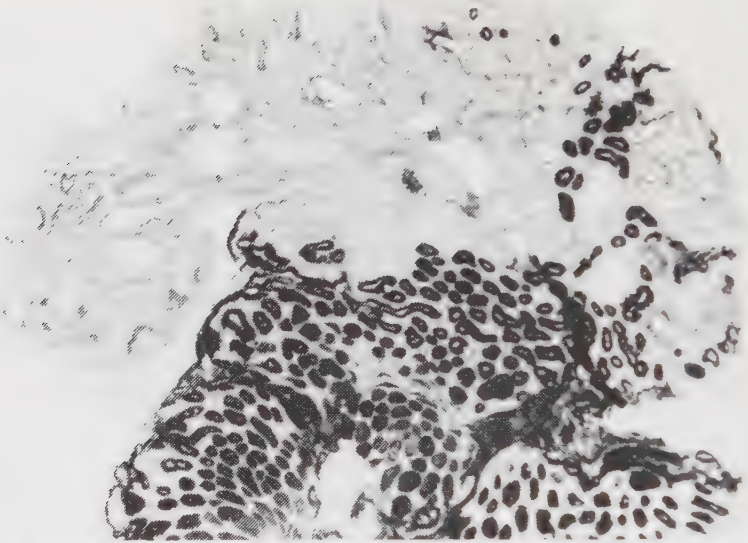


Abb. 18: Gestieltes Adenom im Korpus; die dysplastischen Epithelien enthalten apikal nur geringe Mengen Muzine, während im nicht-dysplastischen Stielbereich große Mengen Neutralschleim produziert werden (Alzianblau - PAS)

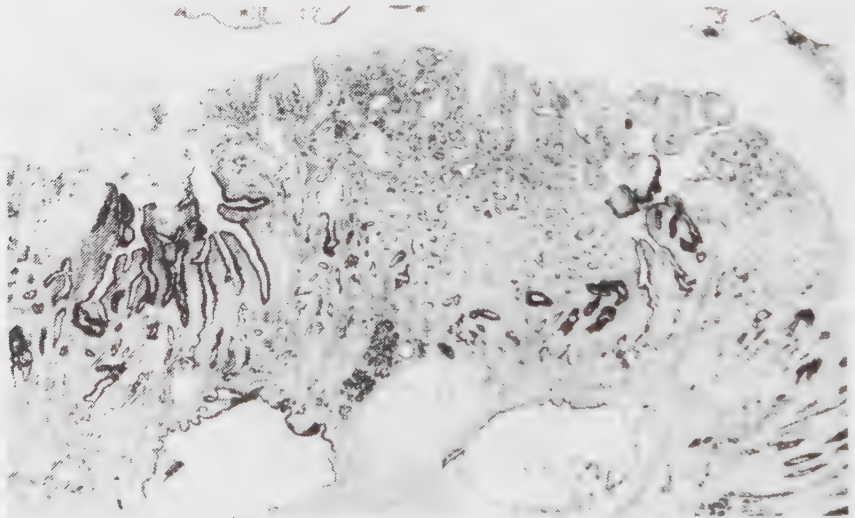
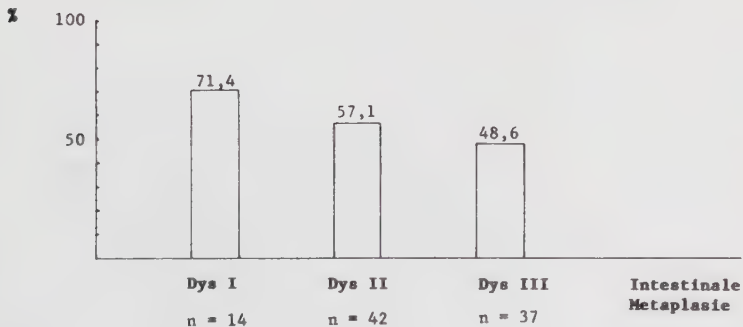


Abb. 19: Große breitbasig aufsitzende Dysplasie; es läßt sich sowohl die Produktion von Neutralschleimen (hier schwarz dargestellt) als auch von sauren Mukosubstanzen (hier grau dargestellt) nachweisen (Alzianblau - PAS)

neutrale Mukosubstanzen produziert werden, beträgt natürlich wieder 10,8 %. 34,3 % der Dysplasien sezernieren entweder nur Sialomuzine oder aber gemischt Neutralschleime und Sialomuzine. Mehr als die Hälfte der Fälle (54,8 %) ist durch das Vorliegen von sulfomuzin-produzierenden Epithelien charakterisiert. Diese Gruppe umfaßt alle Fälle, wo Sulfomuzine gesehen werden, teils bei gleichzeitigem Vorhandensein von Neutralschleimen und/oder Sialomuzinen.

3.9. Die Mukosubstanzen in der umgebenden intestinalen Metaplasie

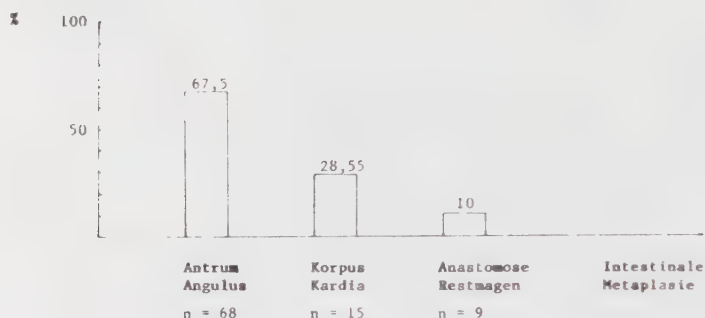
Überprüft man die Umgebung der Dysplasien, werden in 54 der 93 Fälle (= 58,5 %) intestinal metaplastische Bezirke unterschiedlichster Ausprägung gesehen. Dies scheint bei den leichten Dysplasien häufiger (71,4 %) vorzukommen, als bei den mäßigen (57,1 %) und schweren (48,6 %) Dysplasien (siehe Tab. 24). Der exakte Fisher-Test ergibt



Tab. 24: Intestinale Metaplasie unter Berücksichtigung des Schweregrads der dysplastischen Epithelveränderungen

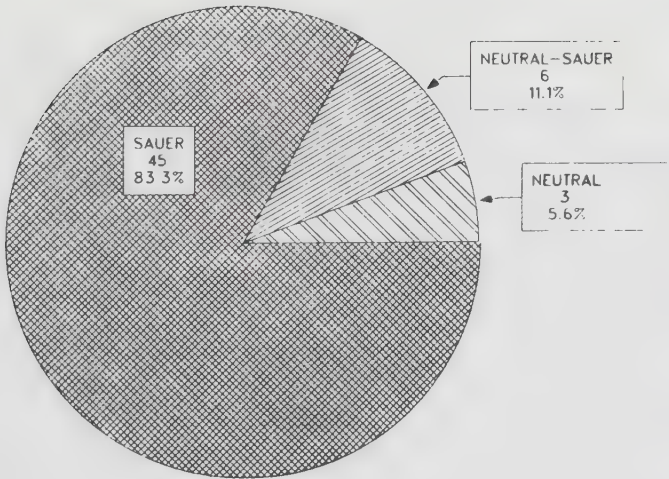
jedoch diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Schweregraden der Dysplasie. Wenn man die intestinale Metaplasie in Bezug zur Lokalisation der dysplastischen Läsionen setzt, wird deutlich, daß die Häufigkeit des Auftretens intestinal metaplastischer Herde genau der Verteilung entspricht, wie sie in

der Altersgruppe dieser Patienten auch zu erwarten ist (siehe Tab. 25). Während im Antrum (einschließlich Angulus) die umgebende Schleim-

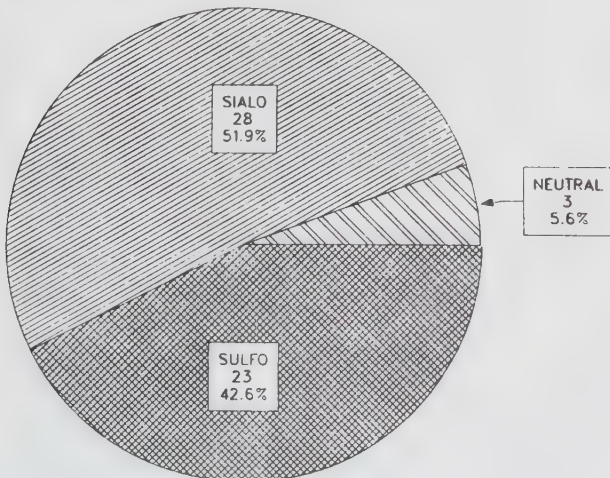


Tab. 25: Intestinale Metaplasie unter Berücksichtigung der Lokalisation der Dysplasien

haut in 67,5 % der Fälle intestinal metaplastisch verändert ist, wird im Korpus- und Kardiabereich nur in 28,55 % der Fälle eine umgebende intestinale Metaplasie diagnostiziert. Bei Lokalisation der Dysplasien im operierten Magen weist die umgebende Mukosa sogar nur in 10 % der Fälle eine intestinale Metaplasie auf. Der exakte Fisher-Test zeigt, daß sowohl die im Antrum und Angulus lokalisierten Dysplasien ($p = 0,005$) als auch die Dysplasien des Korpus- und Kardiabereichs ($p = 0,049$) signifikant häufiger von einer intestinalen Metaplasie umgeben sind als die Dysplasien, die im Anastomosen- und Restmagenbereich gefunden werden. Hingegen ist diesbezüglich zwischen den beiden ersteren Gruppen kein signifikanter Unterschied festzustellen. Die Auswertung der Schleimqualität ergibt, daß sich die intestinal metaplastischen Herde in der Umgebung der Dysplasien ähnlich verhalten wie intestinal metaplastische Bezirke in der Umgebung von Karzinomen. In mehr als 4/5 der Fälle werden ausschließlich saure Schleime produziert (siehe Tab. 26). Eine Ausnahme stellen dabei wohl die 5,6 % aller 54 Fälle dar, wo von den



Tab. 26: Neutrale und saure Schleime in der intestinalen Metaplasie
Epithelien und Becherzellen nur Neutralschleime sezerniert werden. Zusätzlich wird, wie schon bei den Dysplasien, zwischen der Produktion von Sialo- und Sulfomuzinen unterschieden (siehe Tab. 27). In etwa



Tab. 27: Sialo- und Sulfomuzine in der intestinalen Metaplasie

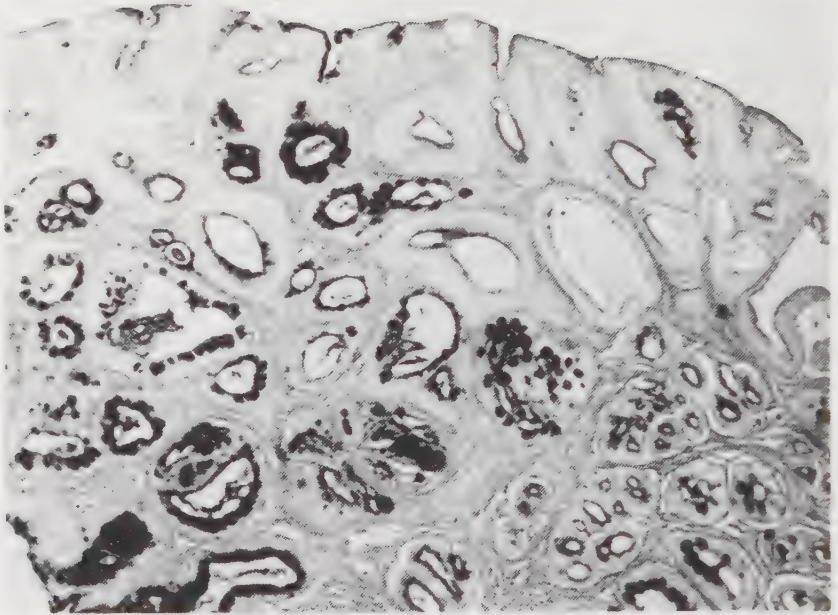


Abb. 20: Enterokolisch-metaplastische Herde in der Umgebung einer Dysplasie; große, sulfomuzin-produzierende Becherzellen sind zu erkennen (HID-AB)

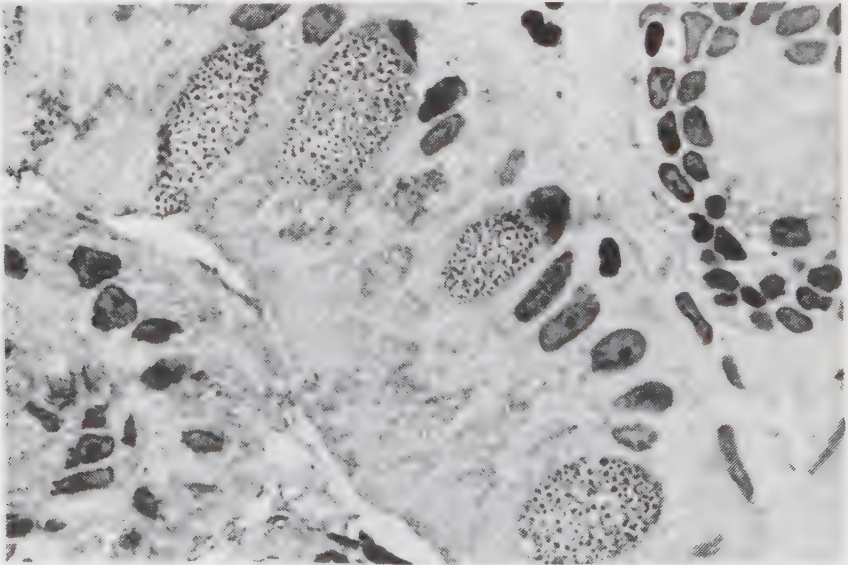
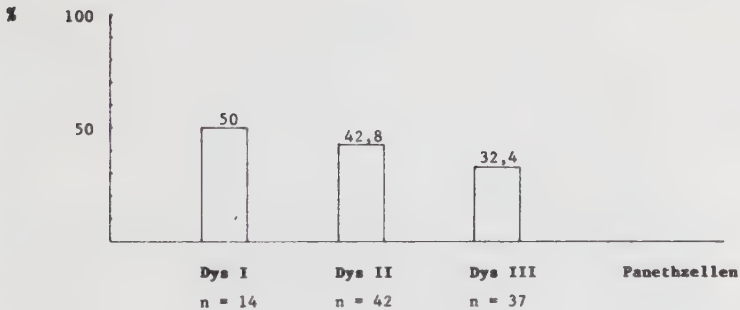


Abb. 21: Panethsche Körnerzellen in der Dysplasie (H & E)

der Hälfte der Fälle (51,9 %) enthalten die schleimbildenden Epithelien Sialomuzine. Annähernd genauso oft (42,6 %) werden Sulfomuzine gesehen. Dies ist besonders dann der Fall, wenn in der intestinalen Metaplasie zahlreiche, große Becherzellen vorliegen (siehe Abb. 20), was den Schluß zuläßt, daß es sich dabei um enterokolisch-metaplastische Herde handelt.

3.10. Die Panethzellen in der Dysplasie

Das Auftreten von Panethzellen in der Dysplasie (siehe Abb. 21) wird unter Berücksichtigung des Schweregrads der dysplastischen Epithelveränderungen betrachtet (siehe Tab. 28). Der Anteil der

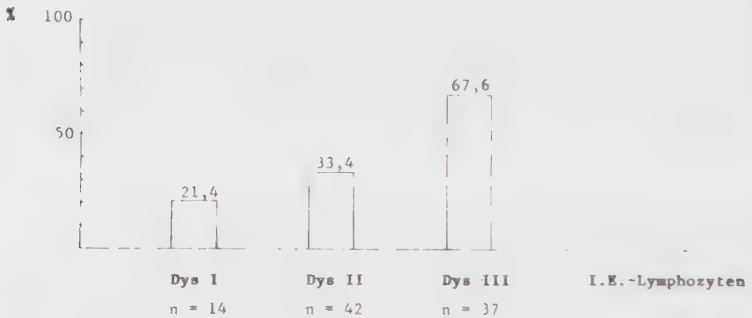


Tab. 28: Panethzellen

Fälle, wo das Vorhandensein von Panethzellen festgestellt wird, beträgt für die leichten Dysplasien 50 %. Von den mäßigen Dysplasien weisen dagegen nur 42,8 % Panethzellen auf. Die schweren Dysplasien enthalten sogar nur in 32,4 % der Fälle Panethzellen. Trotzdem ist die Aussage nicht zulässig, daß bei den leichten Dysplasien signifikant häufiger Panethzellen gesehen werden als bei den höhergradigen Dysplasien. Der exakte Fisher-Test ergibt nämlich diesbezüglich keine signifikanten Differenzen zwischen den einzelnen Dysplasiegraden.

3.11. Intraepitheliale Lymphozyten

Bei 45,2 % der untersuchten Dysplasien lassen sich intraepithelial liegende Lymphozyten beobachten. Diese befinden sich in verschiedenen Phasen der Desintegration. Das Spektrum reicht von intakten subnukleär gelegenen Lymphozyten, die von einem klaren Halo umgeben werden (siehe Abb. 22 und 24) bis hin zu völlig aufgelösten Kernen, von denen nur noch Kerntrümmer in den Epithelien vorhanden sind (siehe Abb. 23 und 24). Wenn man den Schweregrad der dysplastischen Epithelveränderungen mit in Betracht zieht, zeigt sich, daß das Phänomen der intraepithelialen Lymphozyten bei den höhergradigen Dysplasien häufiger auftritt (siehe Tab. 29). Bei den leichten



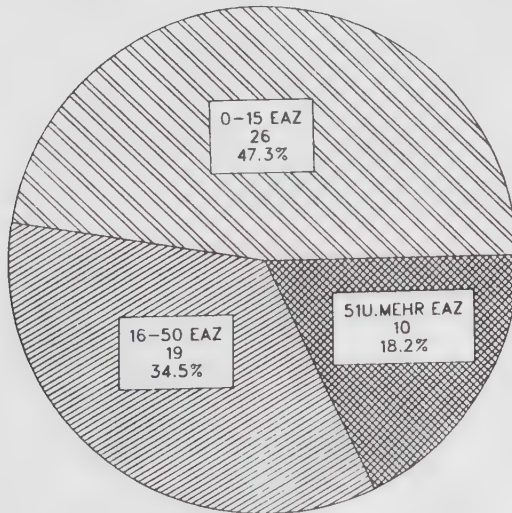
Tab. 29: Intraepitheliale Lymphozyten

Dysplasien weist nur ein relativ kleiner Teil von 21 % intraepithelial liegende Lymphozyten auf. Bei den mäßigen Dysplasien wird dieses Phänomen immerhin schon in 33,4 % der Fälle beobachtet. Im Gegensatz dazu werden bei 67,6 % der schweren Dysplasien, also in 2/3 der Fälle, intraepitheliale Lymphozyten gesehen. Der exakte Fisher-Test bestätigt, daß bei den schweren Dysplasien signifikant häufiger intraepithelial liegende Lymphozyten beobachtet werden als bei mäßigen ($p = 0,003$) und leichten ($p = 0,004$) Dysplasien. Die mäßigen und die leichten Dysplasien unterscheiden sich in dieser Hinsicht nicht signifikant. Intraepitheliale Lymphozyten in dysplastischen

Epithelveränderungen des Magens stellen somit einen Befund dar, der das Vorliegen einer schweren Dysplasie wahrscheinlicher macht.

3.12. Die endokrin-aktiven Zellen in der Dysplasie

Von den 93 Dysplasien konnten nur 55 hinsichtlich der endokrin-aktiven Zellen untersucht werden. In den restlichen Fällen versagte die Grimelius-Silber-Färbung auch bei mehrmaliger Wiederholung. Trotz dieser Einschränkung ergeben sich einige bemerkenswerte Befunde: In über der Hälfte der untersuchten 55 Fälle werden mehr als 15 endokrin-aktive Zellen pro Blickfeld (40er Objektiv) gesehen (siehe Abb. 25 und 26), wobei in 18,2 % der Fälle sogar 51 und mehr endokrine Zellen vorliegen (siehe Tab. 30). In 43,6 % aller Fälle sind diese



Tab. 30: Endokrin-aktive Zellen

argyrophilen Zellen zudem diffus über die ganze Läsion verteilt (siehe Abb. 27 und 28), während sie in 27,3 % der Fälle jeweils auf einen umschriebenen Bezirk innerhalb der Dysplasie beschränkt sind (siehe Tab. 31). In 29,1 % der Fälle lassen sich mehrere inselartige Areale beobachten, wo viele endokrine Zellen vertreten

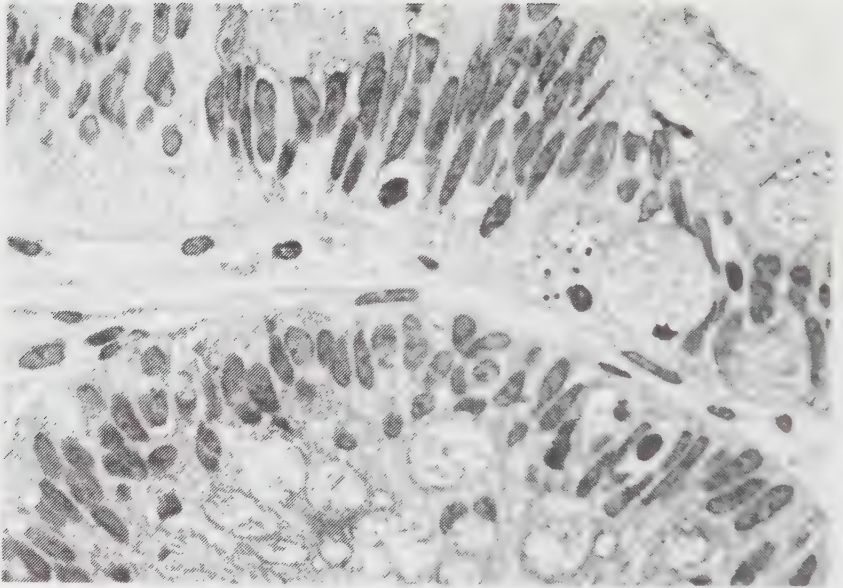


Abb. 22: Zwei intraepitheliale, subnukleär gelegene Lymphozyten (oben Mitte und unten rechts); das Zytoplasma um die noch relativ intakten Lymphozytenkerne herum ist aufgetrieben (H & E)

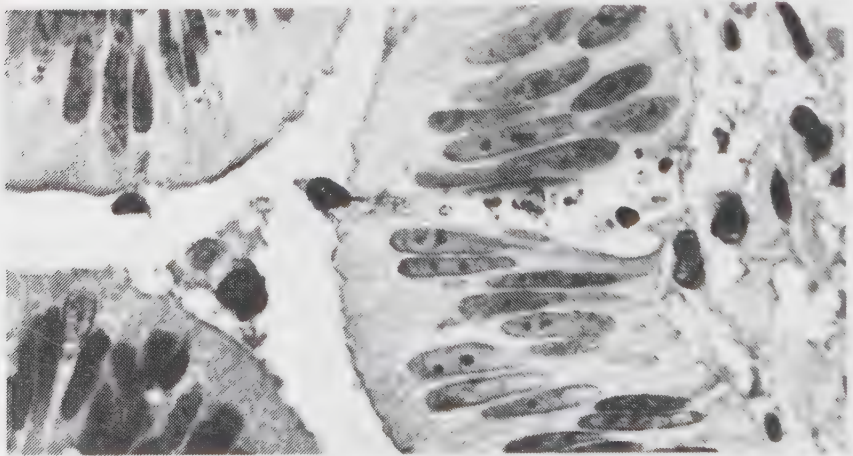


Abb. 23: Völlig aufgelöster, intraepithelial liegender Lymphozyt (Chromatolyse); im aufgetriebenen Zytoplasma sind nur noch Kernrümpfer sichtbar (H & E)

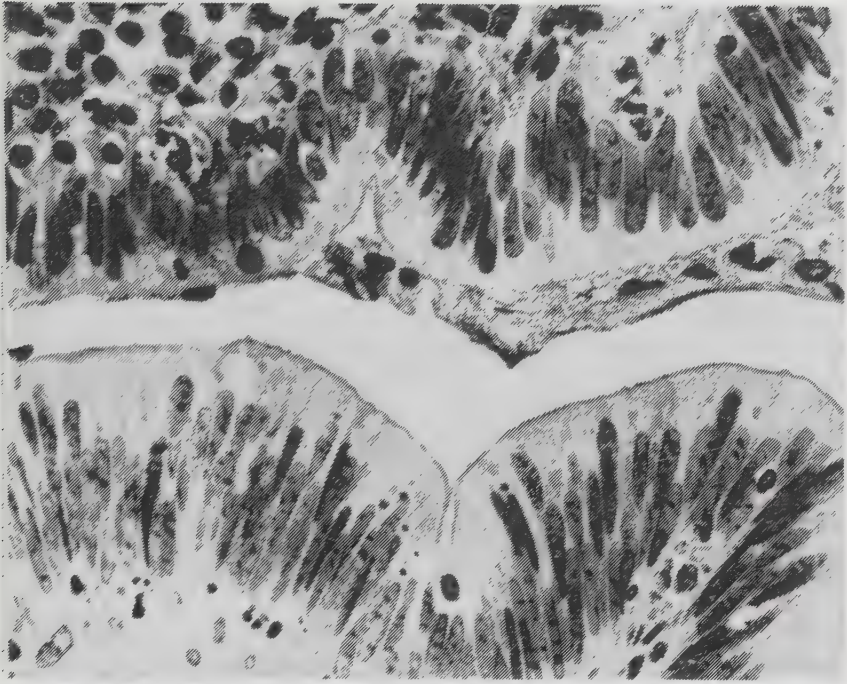


Abb. 24: Zahlreiche, intraepithelial liegende Lymphozyten in verschiedenen Stadien der Desintegration: die Lymphozyten liegen basal (oben links), zwischen (unten rechts) und apikal (unten Mitte) von den Zellkernen der dysplastischen Epithelien; das Spektrum reicht von nahezu intakten Lymphozyten, die von einem klaren Halo umgeben werden (oben links) über Lymphozyten mit stark verkleinertem Nukleus (unten Mitte) bis hin zu völlig degenerierten Lymphozyten, wo nur noch Kerntrümmer im Zytoplasma liegen (oben links u. rechts, unten rechts); die Kernfragmente scheinen von den Zellkernen der dysplastischen Epithelien aufgenommen zu werden (unten rechts) (H & E)

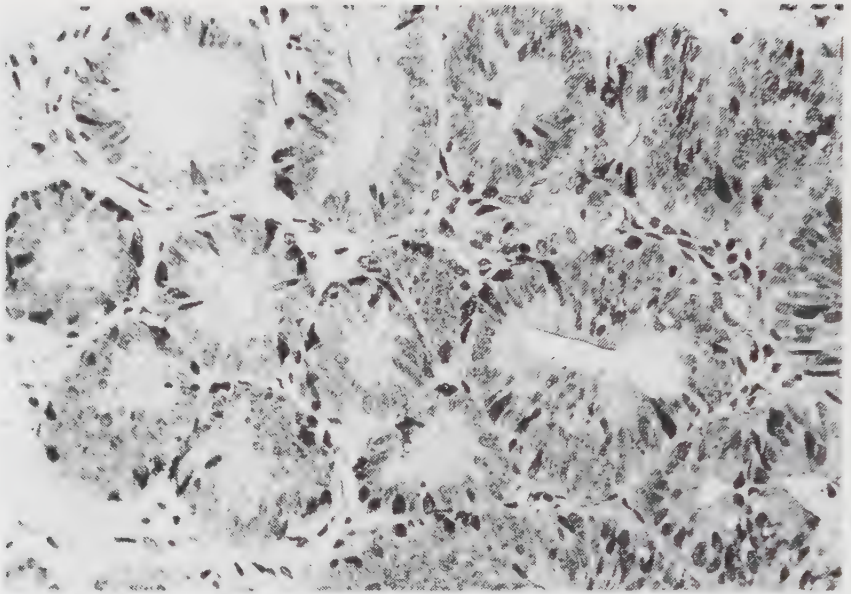


Abb. 25: Zahlreiche endokrin-aktive Zellen in einer Dysplasie (Grimelius-Silber)



Abb. 26: Sogn. Mikroadenom; endokrin-aktive Zellen in großer Zahl lassen sich nur im Bereich der dysplastischen Tubuli nachweisen (Grimelius-Silber)

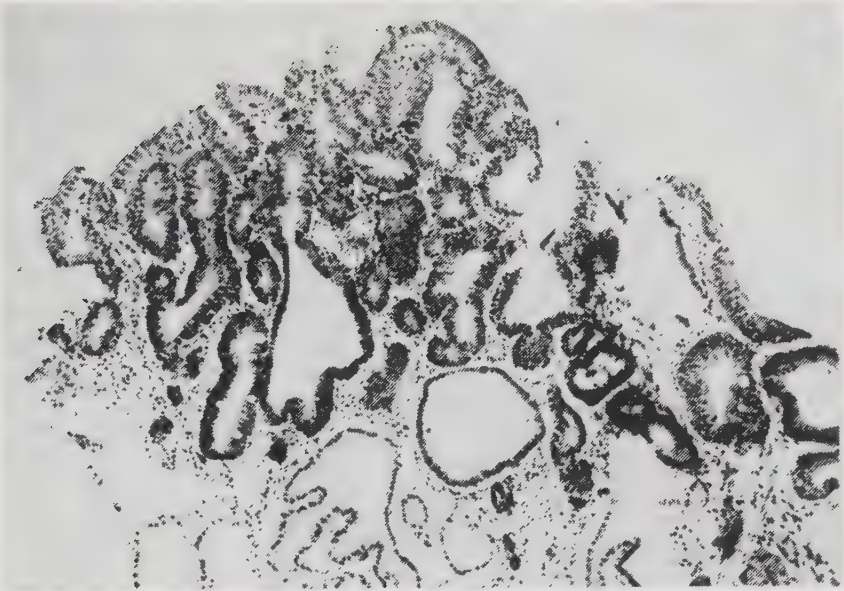


Abb. 27: Ausgeprägte Hyperplasie der endokrin-aktiven Zellen; diese sind diffus über die ganze dysplastische Läsion verteilt (Grimelius-Silber)

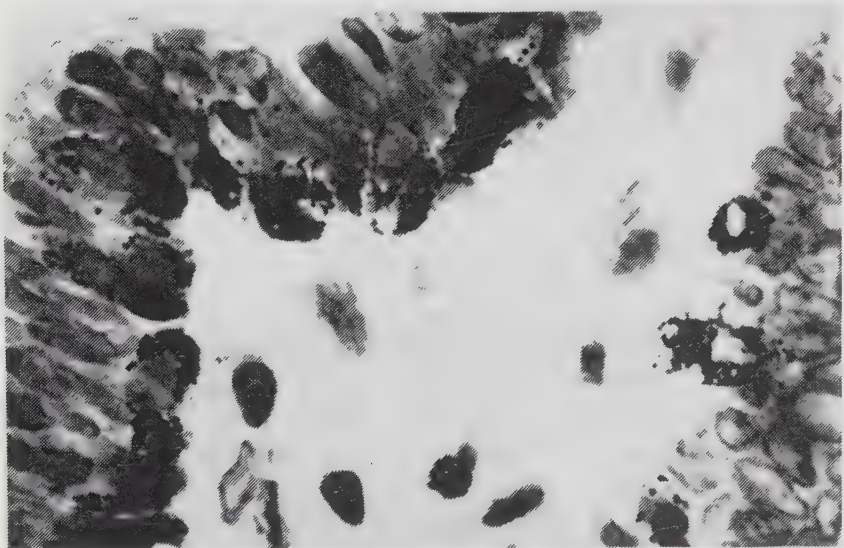
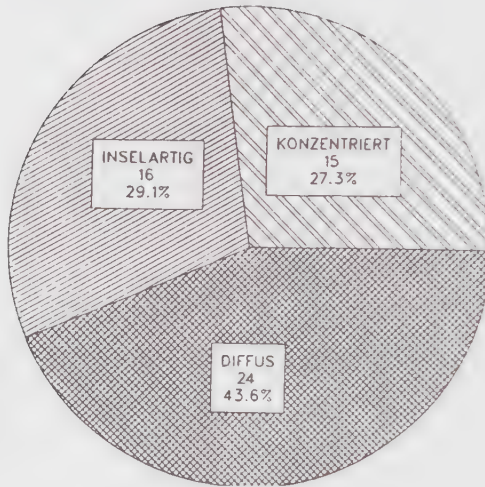
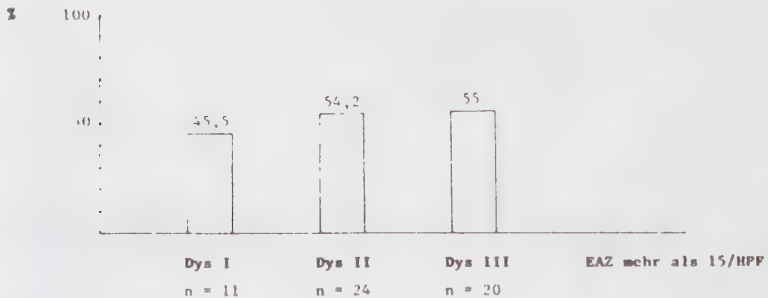


Abb. 28: Detail aus Abb. 27; die endokrin-aktiven Zellen reihen sich direkt aneinander; die basal gelegenen, feinkörnigen Granula stellen sich in der Grimelius-Silber-Frb. tiefschwarz dar (Grimelius-Silber)



Tab. 31: Anordnung der endokrin-aktiven Zellen

sind. Die enorme Häufung endokrin-aktiver Zellen in dysplastischen Läsionen ist unabhängig vom Dysplasiegrad (siehe Tab. 32). Der exakte



Tab. 32: Endokrin-aktive Zellen unter Berücksichtigung des Schweregrads der dysplastischen Epithelveränderungen

Fisher-Test ergibt keine signifikanten Differenzen zwischen den

einzelnen Schweregraden der Dysplasie. In einigen Fällen können die endokrin-aktiven Zellen auch in der H & E - Färbung ausgemacht werden (siehe Abb. 16). Dabei sind die basal gelegenen, feinkörnigen Granula rötlich angefärbt.

3.13. Das Auftreten von Karzinomen

12 mal wird in zeitlichem Abstand zur Dysplasiebefunderhebung ein Magenkrebs diagnostiziert. Diese 12 Fälle gliedern sich wie folgt (siehe Tab. 33): Einmal wird 44 Monate vor Erhebung des Befundes

KARZINOM	Dys I n = 13	Dys II n = 41	Dys III n = 35
I.T.	-	3 (7,32 %)	3 (8,57 %)
D.T.	(1) (7,69 %)	1 (2,44 %)	1 (2,85 %)
M.T.	-	-	1 (2,85 %)
dazu: 1 Dys II - Fall mit I.T.Ka. 44 Monate vorher 1 Dys III - Fall mit I.T.Ka. 10 Monate nachher			

Tab. 33: Karzinome

"mäßige Dysplasie" von einem fokalen Adenokarzinom in einem Polypen berichtet, welcher durch Schlingenabtragung entfernt werden konnte. Die Dysplasie wird innerhalb der Tumorektomie - Narbe gefunden. In einem anderen Fall wird 10 Monate nach der Befunderhebung "schwere Dysplasie" an derselben Stelle ein Karzinom vom intestinalen Typ verifiziert. In den verbleibenden 10 Fällen beträgt der zeitliche Abstand zur Dysplasiebefunderhebung nicht mehr als 5 Monate. Dies läßt den Schluß zu, daß die Karzinome zum Zeitpunkt der Dysplasiebe-

funderhebung schon vorlagen, aber nicht gleichzeitig erfaßt wurden. Die Karzinome sind, von einer Ausnahme abgesehen (Leichte Dysplasie im Antrum, Karzinom im Korpus), alle im gleichen Magenabschnitt lokalisiert wie die Dysplasien, wobei aber trotzdem immer eine deutliche räumliche Trennung zwischen den beiden Befunden besteht. 5 mal wird die entsprechende Dysplasie als "schwer" eingestuft, 4 mal als "mäßig" und 1 mal als "leicht". Dies bestätigt den Zusammenhang zwischen den höhergradigen Dysplasien und dem Karzinom. Überraschend groß ist der Anteil der Karzinome vom diffusen Typ (3 der 10 Karzinome).

4. DISKUSSION

Die 93 Dysplasie-Fälle stellen 0,27 % aller untersuchten Magenbiopsien im Zeitraum von April 1978 bis Dezember 1984 dar. Zieht man nur die Biopsien mit chronisch atrophischer Gastritis in Betracht, erhöht sich der Anteil auf 2,7 %. Im Vergleich dazu gibt Nagayo (177) für die alleinstehenden Dysplasien eine relative Häufigkeit von 0,7 % an. Diese Zahl wurde jedoch bei der Untersuchung von Resektionsmägen aufgestellt. Camilleri et al (17), die ähnlich wie wir Magenbiopsien untersuchten, beschreiben 3,75 % Dysplasien in 12.000 Biopsiefällen, davon 0,27 % schwere Dysplasien. Wenn man nur die schweren Dysplasien zählt, entspricht diese Zahl unserem Ergebnis. Das gilt auch in etwa für die Arbeit von Serck-Hanssen et al (221), welche 10 % Dysplasien bzw. 1,8 % schwere Dysplasien bei der Untersuchung von 4.000 Magenbiopsien mit chronisch atrophischer Gastritis fanden, obwohl in dieser Studie der Gesamtanteil der solitären Dysplasien mit 10 % sicher zu hoch ausgefallen ist. Sowohl passagere, regeneratorsche Schleimhautprozesse als auch dysplastische Epithelveränderungen in unmittelbarer Nachbarschaft zu einem Magenkarzinom dürfen nicht mitberücksichtigt werden. Während beim Magenkarzinom deutlich mehr Männer als Frauen betroffen sind ($m : w = 1,6 : 1$ nach Correa u. Haenszel (25)), unterscheiden sich nach unseren Erkenntnissen die beiden Geschlechter im Hinblick auf die relative Häufigkeit solitärer Dysplasien nicht wesentlich voneinander. Die von uns ermittelte leichte Bevorzugung des männlichen Geschlechts entspricht dem höheren Anteil der Männer bei den Gastroskopiepatienten an unserem Institut. Eine fast doppelt so hohe Inzidenz der Dysplasien bei den Männern, wie sie von Cuello et al (34) (35,5 % Dysplasien gegenüber 19,1 % Dysplasien bei den Frauen) sowie von Serck-Hanssen et al (221) (24 schwere Dysplasien bei den Männern gegenüber 16 schwere Dysplasien bei den Frauen) angegeben wird, läßt sich von uns nicht bestätigen. Dies gilt noch mehr für die Angaben von Camilleri et al (17), die von einem Geschlechtsverhältnis bei den Dysplasien von $m : w = 3,6 : 1$ berichten. Die scheinbare Prädisposition des männlichen Geschlechts für dysplastische Läsionen bei den obengenannten Autoren muß wahrscheinlich darauf zurückgeführt werden,

daß nicht nur solitäre Dysplasien, sondern auch dysplastische Epithelveränderungen in der Umgebung von Karzinomen betrachtet wurden. So beträgt nach Hirota et al (96) das Geschlechtsverhältnis bei den Adenomen des Magens $m : w = 3 : 1$, wenn man alle Fälle berücksichtigt, während es sich auf $m : w = 1,3 : 1$ reduziert, wenn man nur die solitären Adenome (ohne gleichzeitig vorliegendes Magenkarzinom) betrachtet. Dieses Geschlechtsverhältnis entspricht mit einer gewissen Abweichung unserem Ergebnis. Das Durchschnittsalter der Patienten mit dysplastischen Läsionen liegt in der Studie von Camilleri et al (17) bei 55 Jahren. Bei Hirota et al (96) wird ein Altersgipfel von 58,3 Jahren für die solitären Adenome des Magens angegeben. Im Gegensatz dazu finden Serck-Hanssen et al (221) die meisten Dysplasien erst im 8. Lebensjahrzehnt (19 von 40 schweren Dysplasien). Dies gilt insbesondere für das weibliche Geschlecht, während die Männer annähernd genauso oft im 7. Lebensjahrzehnt betroffen sind (221). In unserem Untersuchungsgut ergibt sich bei beiden Geschlechtern ebenfalls ein hoher Altersdurchschnitt, der für die Männer bei 65 Jahren, für die Frauen bei 73 Jahren liegt. Solitäre dysplastische Epithelveränderungen scheinen doch in ihrem Auftreten an das steigende Lebensalter gebunden zu sein. Dabei kommt die Disposition des männlichen Geschlechts für neoplastische Prozesse im Magen darin zum Ausdruck, daß bei den Männern die schweren Dysplasien überwiegen, während bei den Frauen mehr Dysplasien leichter Ausprägung gefunden werden. Dieser Befund steht wahrscheinlich damit in Zusammenhang, daß bei den Männern der Beginn der Dysplasieentwicklung einige Jahre vor dem 60. Lebensjahr liegt, während er bei den Frauen erst so um das 60. Lebensjahr herum anzusetzen ist. Unter der Voraussetzung, daß sich eine schwere Dysplasie immer aus einer leichten Dysplasie über eine mäßige Dysplasie entwickeln muß, wird klar, daß Frauen trotz höherer Lebenserwartung in vielen Fällen das Stadium der schweren Dysplasie nicht mehr erreichen. Vielleicht beginnt beim männlichen Geschlecht die Dysplasieentwicklung nicht nur früher, sondern geht auch schneller von statten.

Zur örtlichen Verteilung der alleinstehenden Dysplasien finden sich

in der Literatur nur wenig detaillierte Angaben. Im allgemeinen wird von einer bevorzugten Lokalisation im Antrum berichtet (83, 186, 203). Nach Kamiya et al (115) liegen 79 % der untersuchten Adenome im unteren und mittleren Drittel des Magens. Hirota et al (96) finden sogar 94,4 % der solitären Magenadenome im Antrum sowie im unteren Teil des Korpus. Wir können diese Angaben im Prinzip bestätigen. Etwa 3/4 der von uns ausgewerteten Dysplasien sind im Antrum lokalisiert. Beachtung verdient aber auch der relativ hohe Anteil der schweren Dysplasien im operierten Magen. Dieser Befund deckt sich mit den Angaben anderer Untersucher, wie z.B. Borchard et al (11), die in Resektionsmägen etwa doppelt so häufig mäßige und schwere Dysplasien finden als in einer alterskorrelierten Kontrollgruppe. Wahrscheinlich begünstigen und beschleunigen die geänderten anatomischen Verhältnisse im operierten Magen die Entwicklung höhergradiger Dysplasien. Die Lokalisation der Dysplasien spielt aber auch noch in anderer Hinsicht eine entscheidende Rolle. Verschiedene Autoren (149, 150, 152, 163, 175, 220, 221, 259) berichten davon, daß dysplastische Epithelveränderungen sowohl in intestinal metaplastisch veränderter Magenschleimhaut als auch in nicht-metaplastischer Mukosa vorkommen. Dies gilt auch dann, wenn die Dysplasien die Form von Adenomen aufweisen, wobei diese aber nach Ming (153) und Johansen (113) bevorzugt in intestinal metaplastischer Magenschleimhaut entstehen sollen. Wir können zeigen, daß das Auftreten intestinal metaplastischer Herde in der Umgebung der Dysplasien genau der örtlichen Verteilung entspricht, wie sie bei Personen dieses Alters ohne dysplastische Epithelveränderungen ebenfalls zu erwarten wäre. Da in der betreffenden Altersgruppe die Antrumschleimhaut relativ häufiger eine intestinale Metaplasie aufweist als vergleichsweise der operierte Magen, ist es nur logisch, daß die im Antrum lokalisierten Dysplasien auch signifikant häufiger von intestinal metaplastischen Herden umgeben sind. Bemerkenswert ist aber die Tatsache, daß in annähernd der Hälfte aller Fälle die umgebende intestinale Metaplasie Sulfomuzine produziert. Reife absorptive Zellen sowie Panethsche Körnerzellen werden von uns in der Regel nicht gesehen. Dies läßt sich mit den Beobachtungen anderer

Autoren (97, 108, 109, 164) vereinbaren, wonach es sich in der Umgebung von solitären Dysplasien meist um die sogenannte inkomplette Form der intestinalen Metaplasie handelt. Diese inkomplette Form wird häufiger in Karzinommägen gefunden als in Mägen mit benignen Läsionen (106, 228, 250). Intestinal metaplastische Herde in der Umgebung der Dysplasien verhalten sich somit ähnlich wie intestinal metaplastische Bezirke in der Umgebung von Karzinomen. Was die gastritischen Veränderungen anbelangt, wird von Camilleri et al (17) berichtet, daß bei 51,7 % der Mägen mit solitären Dysplasien gleichzeitig eine diffuse Gastritis diagnostiziert wird. Die von Cuello et al (34) untersuchten Dysplasien finden sich sogar ausschließlich in Magenabschnitten, wo die Schleimhaut eine ausgeprägte chronisch atrophische Gastritis aufweist. Wir können bei Lokalisation der Dysplasien im Antrum in 2/3 der Fälle eine chronisch atrophische Gastritis des Antrums ausmachen. In annähernd der Hälfte der Fälle erstreckt sich diese auch auf die Korpusmukosa. Dabei könnte es sich um weit expandierte Gastritiden vom Typ B mit pylorokardialer Ausbreitungstendenz handeln. Dysplastische Läsionen treten wahrscheinlich bevorzugt bei Patienten auf, wo schon lange eine chronisch atrophische Gastritis besteht. Dazu paßt auch das hohe Durchschnittsalter.

Die makroskopische Erscheinungsform der solitären Dysplasien ist vielfältig. Die Beobachtung von Nagayo (175, 176), daß dysplastische Epithelveränderungen sowohl in polypösen als auch in flachen und vertieften Läsionen vorkommen, trifft auch für uns zu. Dabei überwiegen eindeutig die vorgewölbten Formen, die nach Nagayo (177) 77,5 % aller Fälle ausmachen. In unserem Untersuchungsgut beträgt dieser Anteil zwar nur 61,3 %. Es müssen aber noch die 14 % Fälle berücksichtigt werden, die vom Endoskopiker als "neoplasieverdächtig" beschrieben worden sind. Ergänzend müssen wir hinzufügen, daß unabhängig vom Dysplasiegrad in einigen Fällen endoskopisch nicht gesehen wird. Dies kam bei uns in 7,5 % aller Fälle vor und unterstreicht die Bedeutung der routinemäßigen Biopsieentnahme von makroskopisch unauffälliger Magenschleimhaut. Es handelt sich dabei aber wohl eher um Ausnahmefälle. Die typische makroskopische

Erscheinungsform stellt vielmehr nach Nagayo (177) ein breitbasig aufsitrender, oben relativ flacher Polyp dar mit mäßigen dysplastischen Epithelveränderungen in der oberen Hälfte der Läsion. Auch wir finden bei den polypösen Formen bevorzugt (allerdings nicht signifikant) leichte und mäßige Dysplasieschweregrade, während bei den flachen und vertieften Läsionen ein relativ großer Anteil schwerer Dysplasien vorliegt. Dieser Befund ist dahingehend zu interpretieren, daß es mit zunehmender Dauer und Schweregrad der Dysplasie, wahrscheinlich infolge der eingeschränkten Schleimproduktion, zu sekundären Erosionen und Exkavationen der primär vorgewölbten Läsionen kommt. Das gilt wohl ebenfalls für den einzigen Fall in unserem Untersuchungsgut, wo ausschließlich papilläre Strukturen vorliegen. Dabei handelt es sich nämlich um eine schwere Dysplasie, die vom Endoskopiker als "Erosion" beschrieben wurde. Überhaupt finden wir bei den höhergradigen Dysplasien häufiger villöse Strukturanteile. Insgesamt überwiegen aber mit 59,1 % die tubulären Strukturen, womit wir diesbezüglich mit den Ergebnissen von Johansen (113) und Hirota et al (96) übereinstimmen. Im Gegensatz dazu wird von Morson et al (161, 164) sowie von Ming und Goldman (146) häufiger tubulovillöses und villöses Wachstum beschrieben. Dies kann von uns nicht bestätigt werden, obwohl wir ebenfalls in 39,8 % aller Fälle papillo-tubuläre Strukturen beobachten. In diesen Fällen ist der zweischichtige Aufbau deutlicher ausgeprägt als bei den Dysplasien mit ausschließlich tubulären Strukturanteilen. Große, unregelmäßig geformte Zysten, die auffallenderweise nicht oder nur teilweise von dysplastischem Epithel ausgekleidet sind, bilden die untere Lage der Läsionen. Bei den vorwiegend tubulär strukturierten Dysplasien sind die Zysten kleiner und besitzen eine regelmäßige runde oder ovale Form. In diesem Sinne äußern sich auch Nagayo (177) und Hattori (83). Spezielle Untersuchungen (210, 211) lassen einen obstruktiven Entstehungsmechanismus bei der Zystenbildung vermuten, wobei als Ursache papilläre, dysplastische Epithelvorknospen genannt werden, die den Drüsenausführungsgang verlegen. Dieser Pathomechanismus würde auch den größeren Zystendurchmesser bei den Dysplasien mit papillo-tubulärem Aufbau erklären. Neben der zystischen Erweiterung der

nicht-dysplastischen Drüsen in der Tiefe beobachten wir entsprechend den Forderungen der WHO (163, 220) als weitere Manifestation der gestörten Mukosaarchitektur ein Rücken-an-Rücken-liegen der drüsenartigen Magengrübchen in der oberen Hälfte der Läsionen. Diese tubulär-drüsigen Strukturen sind oft unregelmäßig konfiguriert, mehr oder weniger verzweigt und weisen intraluminäre, papilläre Faltungen sowie knospenartige Epithelproliferationen auf. Die zelluläre Atypie zeigt sich in Übereinstimmung zu den Angaben der WHO (163, 220) in einer Kernpleomorphie und -hyperchromasie, einer vergrößerten Kern-Plasma-Relation sowie einer Kernmehrreihigkeit bzw. dem Verlust der Zell- und Kernpolarität. Hinzu kommt nach unseren Erkenntnissen das Vorhandensein von Nukleolen und eine Verbreiterung der Regenerationszone, was sich darin ausdrückt, daß wir Mitosen sowohl im unteren als auch im mittleren, gelegentlich sogar im oberen Grübchendrittel finden. Dies deckt sich mit den Angaben von Ming (152), wonach die Regenerationszone bei dysplastischen Epithelveränderungen nicht nur auf den Drüsenhalsbereich beschränkt ist, sondern weit darüber hinausreicht. Während aber Rubio et al (212) eine Verbreiterung der Proliferationszone von oben in Richtung auf tiefer gelegene Schleimhautabschnitte feststellen, registrieren wir eine Verschiebung der Mitosen in die oberen Grübchenbereiche. Hattori (83) berichtet ebenfalls davon, daß bei den Dysplasien der Magenschleimhaut die Masse der mitotisch-aktiven Zellen nicht mehr in der Drüsenhalsregion sondern in den oberflächlichen Schleimhautschichten gesehen wird. Eine Verlagerung der Proliferationszone in das untere Drittel der Mukosa wäre wohl eher für eine intestinale Metaplasie typisch (83). Wahrscheinlich muß das unterschiedliche Ergebnis auch darauf zurückgeführt werden, daß wir bei der Erfassung der Proliferationszone nur den Grübchenbereich einschließlich Drüsenhalsregion betrachtet haben, während die Zoneneinteilung bei Rubio et al (212) die dysplastische Läsion in ihrer ganzen Breite umfaßt. Natürlich lassen sich auf Grund der generell gesteigerten mitotischen Aktivität bei den höhergradigen Dysplasien auch Mitosen in den tieferen Schleimhautschichten beobachten. Das Gros der mitotisch-aktiven Zellen ist jedoch unserer

Meinung nach bei den Dysplasien in der Drüsenhalsregion und im Grübchenbereich mit Tendenz nach oben lokalisiert. Unabhängig von der topographischen Lage beobachten wir sehr viele in der Teilung befindliche Zellen, wobei in einem relativ großen Prozentsatz der Fälle atypische Mitosefiguren vorliegen. Dies steht im Gegensatz zu den Angaben von Ming et al (152), wonach in einer Dysplasie atypische Mitosen, wenn überhaupt, nur gelegentlich auftreten. Dagegen berichten Rubio et al (212), ähnlich wie wir, von einem relativ häufigen Vorhandensein von atypischen Mitosefiguren in dysplastischen Läsionen der Magenschleimhaut. Unserer Meinung nach stellt das Auftreten atypischer Mitosen ein wesentliches Kriterium der zellulären Atypie dar, wobei allein die atypischen Mitosen verantwortlich sind für die hohe Mitosengesamtzahl. Inwieweit das Vorliegen atypischer Mitosen die Adenom/Karzinomsequenz beeinflusst, bleibt allerdings unklar. Was die Parameter der abnormen Differenzierung anbelangt, sind die Forderungen der WHO (163, 220) erfüllt. Es werden von uns nur wenige Panethzellen und noch seltener oder keine Becherzellen gesehen. Oberflächen- oder normale Drüsenepithelien fehlen meist völlig bzw. sind durch enterozytenähnliche Zellen mit unvollständigem Bürstensaum ersetzt. Eine deutlich reduzierte Schleimproduktion als Folge der abnormen Differenzierung ist festzustellen. Dabei werden in der Mehrzahl der Fälle sowohl neutrale als auch saure Mukosubstanzen produziert. Jass (108) bestätigt dies zumindest für die sogenannten Typ II-Dysplasien. In etwa der Hälfte aller Fälle können wir unter anderem die Bildung von Sulfomuzinen nachweisen. Dies war zu erwarten, da nach Jass et al (109) der histochemische Befund in einem Adenom in der Regel die Histochemie der umgebenden Mukosa (die eben relativ häufig im Sinne einer enterokolischen Metaplasie verändert ist) widerspiegelt. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um eine Folge der langjährigen Einwirkung derselben ätiologischen Faktoren. Patienten mit einer enterokolischen Metaplasie weisen dementsprechend ein gegenüber dem Magengesunden erhöhtes Dysplasierisiko auf.

Was einigermaßen überrascht, ist die von uns beobachtete enorme Häufung endokrin-aktiver Zellen in den Dysplasien des Magens. Bei

etwa 50 % der untersuchten Läsionen werden unabhängig vom Dysplasiegrad mehr oder weniger disseminiert verteilte, argyrophile Zellen in großer Zahl gesehen. Endokrin-aktive Zellen lassen sich auch in Magenkarzinomen nachweisen, etwas häufiger beim Krebs vom diffusen Typ (130). Allerdings konnte Heilmann (85) kein spezifisches Verhalten der endokrin-aktiven Zellen (insbesondere Zu- oder Abnahme derselben) beim Magenkarzinom im Vergleich zu Mägen mit benignen Läsionen feststellen. Ob eine vermehrte Teilung von ausdifferenzierten, magentypischen argyrophilen Zellen zu der Häufung in den Dysplasien geführt hat, oder ob die von uns beobachteten Grimelius-positiven Zellen einen weiteren Differenzierungsweg von pluripotenten dysplastischen Stammzellen darstellen, bleibt dahingestellt. Eher für Letzteres sprechen die Ergebnisse einer Studie von Ito et al (103), wonach in Adenomen für den Magen typische endokrin-aktive Zellen (in der Hauptsache G-Zellen und D-Zellen) weniger häufig oder beinahe garnicht vorliegen. Gleichzeitig aber beobachtet Ito et al (103) zahlreiche Glicentin-produzierende Zellen. Diese Zellart ist nach Ito et al (103) in der oberen Hälfte der Adenome und hier wiederum in den tiefer gelegenen Abschnitten der tubulär-drüsigen Strukturen lokalisiert, wo auch wir die meisten endokrin-aktiven Zellen finden. Glicentin oder Enteroglukagon, ein gastrointestinales Hormon mit einer trophischen Wirkung auf das intestinale Epithel (5), wird normalerweise von endokrin-aktiven Zellen im Ileum gebildet. In der intakten Magenschleimhaut kommen Glicentin-produzierende Zellen dagegen nicht vor (7). Allerdings lassen sich Glicentin-produzierende Zellen in Adenokarzinomen des Magens (103) sowie in intestinal metaplastischen Herden (12, 103, 182) nachweisen. Vielleicht ist die von uns beobachtete Häufung endokrin-aktiver Zellen ebenfalls auf eine Zunahme der Glicentin-produzierenden Zellen zurückzuführen, wobei diesem Prozeß ein schleimhautprotektiver Effekt zukommen könnte. Glicentin hemmt nämlich die Magensaftsekretion (156). Vielleicht soll auf diese Weise die verminderte Neutralschleimproduktion ausgeglichen werden. Ein weiteres noch zu klärendes Phänomen, das aber grundsätzlich auch in der normalen Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts auftreten kann (226), sind die von uns

vor allem bei den höhergradigen Dysplasien häufig beobachteten intraepithelial liegenden Lymphozyten in verschiedenen Stadien der Desintegration. Bemerkenswert ist dabei insbesondere die Abhängigkeit vom Dysplasieschweregrad. Es wäre von Bedeutung zu wissen, ob nach vollständiger Desintegration die Zerfallsprodukte, vor allem die DNA (der Kern macht ja den größten Teil eines Lymphozyten aus), in den Stoffwechsel der dysplastischen Zellen aufgenommen und eingeschleust oder von diesen ausgeschieden werden. Einige Autoren (15, 31, 61) berichten davon, daß, wenn man einem Gewebe mit großem Zellumsatz (z.B. Regenerationsepithel) Lymphozyten zuführt, deren radioaktiv markierte DNA zumindest teilweise in das entsprechende Gewebe eingebaut wird. Vielleicht stellt ein "DNA-Hunger" der dysplastischen Epithelien das auslösende Moment der Lymphozytenmigration in die Adenomzellen dar. Sowohl im Hinblick auf die intraepithelial liegenden Lymphozyten als auch auf die endokrin-aktiven Zellen sind weitere Untersuchungen zur Klärung anstehender Fragen unbedingt erforderlich.

Wir dürfen wahrscheinlich davon ausgehen, daß es sich bei der Mehrzahl der von uns untersuchten Dysplasien um flache Adenome (153) bzw. Typ-III-Polypen (181) handelt. Das flache Adenom findet sich typischerweise im Antrum-Pylorus-Bereich (83, 181), wobei die dysplastischen Epithelveränderungen gewöhnlich als mild (181) bis mäßig (259) einzustufen sind. Zum typischen Bild des Typ-III-Polypen paßt auch der mehr oder weniger deutliche zweischichtige Aufbau mit zystischer Dilatation der nicht-dysplastischen Drüsen in der Tiefe der Läsion (83, 181) sowie das Überwiegen tubulärer Strukturen (153, 255). Damit bestätigen sich die bereits erwähnten Angaben von Nagayo (177), wonach die meisten solitären Dysplasien breitbasig aufsitzende Vorwölbungen mit relativ flacher Oberfläche darstellen. Unter gleichzeitiger Berücksichtigung des histologischen Befundes kommt Nagayo (177) ähnlich wie wir zu dem Schluß, daß es sich in der Mehrzahl der Fälle um "Borderline"-Läsionen handelt, die man unserer Meinung nach zur Vermeidung von Unklarheiten besser als "Typ-III-Polyp" oder als "flaches Adenom" bezeichnen sollte. Neben den flachen Adenomen umfaßt unser Untersuchungsgut aber auch einige

Fälle, wo nur wenige Grübchen von dysplastischem Epithel ausgekleidet sind, und wo sich die Störung der Schleimhautarchitektur in Grenzen hält. Wir stimmen dabei mit der Ansicht von Johansen (113) überein, daß es zulässig ist, in diesen Fällen von Mikroadenomen zu sprechen, wenn man in der Dysplasie das entscheidende Kriterium eines Adenoms der Magenschleimhaut sieht. Wahrscheinlich sind im Magen ebenso wie im Colon die Begriffe Adenom und Dysplasie zu vereinbaren, da im Magen die meisten Dysplasien die Form von Adenomen besitzen. Allerdings muß die Anwendung des Begriffes "Dysplasie" auf echte neoplastische Läsionen beschränkt bleiben. Dementsprechend sind passagere regenerationsartige Schleimhautprozesse auszugrenzen. Ming (150) führt eine ganze Reihe von Kriterien auf, die zur Klärung der Frage beitragen sollen, ob es sich bei einer zweideutigen Läsion nur um vorübergehende, reaktive Zell- und Kernunregelmäßigkeiten handelt, oder ob bereits eine leichte Dysplasie vorliegt. Dazu gehört auch die Mitosengesamtzahl sowie das Auftreten atypischer Mitosefiguren. Der Mitosengesamtzahl gesteht Ming (150) nur eine geringe Trennungsschärfe zu. Nicht nur in dysplastischen Läsionen, sondern auch in der Regenerationsschleimhaut lassen sich mehr Mitosen beobachten als normal. Die Mitosengesamtzahl in der Dysplasie muß somit nicht unbedingt höher liegen als in der foveolären Hyperplasie. Während aber bei Ersterer nach Ming (150) gelegentlich atypische Mitosefiguren auftreten, ist dies bei der Regenerationsschleimhaut nicht der Fall. Wir können zeigen, daß hinsichtlich der atypischen Mitosen zwischen der foveolären Hyperplasie und der intestinalen Metaplasie auf der einen Seite sowie der Dysplasie (unabhängig vom Schweregrad) auf der anderen Seite ein signifikanter Unterschied besteht. Dies bedeutet, daß allein anhand des Auftretens bzw. Nichtauftretens von atypischen Mitosefiguren eine zweideutige Läsion als Dysplasie verifiziert oder verworfen werden kann. Zur Differenzierung zwischen den einzelnen Schweregraden der Dysplasie ist dieser Parameter nach unseren Erkenntnissen allerdings weniger geeignet. Wir befinden uns damit in Übereinstimmung zu den Angaben von Rubio et al (212), die nur zwischen den schweren und den geringgradigen Dysplasien, nicht aber zwischen den mäßigen und leichten

Dysplasien diesbezüglich signifikante Unterschiede feststellen. Grundsätzlich ist zur Graduierung einer umschriebenen dysplastischen Epithelveränderung als "leicht", "mäßig" oder "schwer" folgendes zu sagen: Im allgemeinen wird davon ausgegangen, daß es mit steigendem Dysplasiegrad zu einer Zunahme der zellulären Atypie, der abnormen Differenzierung und der gestörten Schleimhautarchitektur kommt. In diesem Sinne äußern sich verschiedene Autoren (34, 78, 149, 175, 176, 177, 186, 259). Allerdings schränkt z.B. Nagayo (177) ein, daß die Zunahme der zellulären und geweblichen Abweichungen von der Norm nicht immer parallel verlaufen muß. Das entscheidende Kriterium einer schweren Dysplasie stellt nach Nagayo (176) die zelluläre Atypie dar, ohne die eine dysplastische Epithelveränderung nicht als "schwer" eingestuft werden darf, selbst wenn eine deutliche Dedifferenzierung und eine ausgeprägte Störung der Mukosaarchitektur vorliegen. Wir können zeigen, daß sich die einzelnen Schweregrade der Dysplasie hinsichtlich verschiedener Parameter nicht immer signifikant voneinander unterscheiden. Dies gilt sowohl für die makroskopische Erscheinungsform als auch für die histologische Struktur, beides Faktoren, die mit der gestörten Schleimhautarchitektur zusammenhängen. Aber auch in Bezug auf das Ausmaß der abnormen Differenzierung unterscheiden sich die einzelnen Dysplasiegrade nicht immer signifikant voneinander. Das gilt z.B. für die Abnahme der Panethzellzahl, die wir in Übereinstimmung mit Nagayo (175) mit zunehmendem Dysplasiegrad feststellen. Auch bei leichten Dysplasieformen können wir gelegentlich das völlige Fehlen von Oberflächen- oder normalen Drüsenepithelien beobachten. Entscheidende Bedeutung bei der Graduierung einer solitären dysplastischen Epithelveränderung besitzen daher die Parameter der zellulären Atypie, die jeweils mindestens hinsichtlich zweier benachbarter Dysplasieschweregrade eine signifikante Trennungsschärfe aufweisen. Hinzu kommen als weitere Faktoren von ähnlich großer Trennungsschärfe die Mitosengröße, die Verschiebung der Mitosen in den mittleren Grübchenbereich sowie das von uns beobachtete Auftreten intraepithelialer Lymphozyten. Zusammen mit den Parametern der zellulären Atypie erweist sich eine eindeutige Differenzierung

zwischen den einzelnen Dysplasiegraden als möglich. Natürlich muß dabei immer auch das Ausmaß der abnormen Differenzierung und der gestörten Schleimhautarchitektur sowie Größe und Ausdehnung der Dysplasien im Auge behalten werden. Weist eine Läsion dysplastische Epithelveränderungen unterschiedlichen Schweregrads auf, sollte, wie von der WHO (163) vorgeschlagen, immer die höhergradige Dysplasie registriert werden.

Will man wissen, ob es sich bei einer solitären dysplastischen Läsion bereits um eine schwere Dysplasie handelt, sind folgende Fragen von Bedeutung: Liegt bei der überwiegenden Zahl der Zellkerne eine Kernhyperchromasie vor? Ist die Kern-Plasma-Relation mehrheitlich zugunsten des Zellkerns verschoben? Sind in vielen Zellkernen die Nukleolen zu erkennen? Wird eine Mehrreihigkeit der Zellkerne beobachtet? Werden intraepithelial liegende Lymphozyten gesehen? Liegt die durchschnittliche Mitosengröße über $9\text{ }\mu\text{m}$? Finden sich zahlreiche Mitosen in den mittleren Grübchenabschnitten? Je mehr dieser Fragen mit "ja" beantwortet werden, umso wahrscheinlicher ist nach unseren Erkenntnissen das Vorliegen einer schweren Dysplasie. Ist andererseits zu entscheiden, ob eine dysplastische Epithelveränderung noch als "leicht" oder schon als "mäßig" eingestuft werden muß, interessieren insbesondere zwei Fragen: Liegt mehrheitlich eine Pseudostratifikation der Zylinderepithelien vor? Ist eine generelle Kernpleomorphie festzustellen? Können beide Fragen bejaht werden, erscheint das Vorliegen einer mäßigen Dysplasie wahrscheinlich. Es zeigt sich, daß nur wenige Parameter eine signifikante Trennungsschärfe besitzen, wenn man zwischen den beiden geringgradigen Dysplasieformen differenzieren möchte. Deshalb ist es unserer Meinung nach wenig sinnvoll zwischen drei Schweregraden der Dysplasie zu unterscheiden. Vielmehr erscheint es uns ausreichend und auch praktikabler nur zwischen hochgradigen und geringgradigen Dysplasien zu differenzieren. Wir stimmen damit mit der Ansicht verschiedener anderer Autoren (17, 75, 150) überein, die sich ebenfalls auf zwei Dysplasieschweregrade beschränken. Würde man dementsprechend in unserem Untersuchungsgut die leichten und die mäßigen Dysplasieformen zusammenfassen, würden sich 56 geringgradige

und 37 hochgradige Dysplasien ergeben. Dies könnte dahingehend interpretiert werden, daß etwa 2/3 aller geringgradigen Dysplasien irgendwann in eine hochgradige Dysplasie übergehen.

Obwohl in einem Fall 12 Monate nach Erhebung des Befundes "schwere Dysplasie" an derselben Stelle ein Karzinom vom intestinalen Typ gefunden wurde, steht zur Frage, ob die Adenom/Karzinom-Sequenz den vorherrschenden Modus der Karzinogenese im Magen repräsentiert. Die Tatsache, daß in annähernd 10 % aller Fälle neben der solitären Dysplasie gleichzeitig zwar an anderer Stelle, aber im selben Magenabschnitt ein Karzinom vorlag, läßt zumindest den Schluß zu, daß das flache Adenom und der Magenkrebs eine ähnliche Morphogenese aufweisen. Dies paßt zur Ansicht von Ming (150), wonach es sich bei einer dysplastischen Epithelveränderung vielleicht nur um einen unspezifischen Prozeß handelt, der über verschiedene ätiologische Komponenten, wie sie unter anderem auch im Rahmen der Karzinogenese gegeben sind, auftritt. Bemerkenswert ist dabei der von uns beobachtete relativ hohe Anteil der Karzinome vom diffusen Typ, da doch die Dysplasie der Magenschleimhaut gemeinhin nur in Zusammenhang mit dem Krebs vom intestinalen Typ gesehen wird (60, 149, 152, 259). Endgültige Aussagen über Wertigkeit und prospektive Potenz der solitären Dysplasien sind wohl nur über langfristige Verlaufsstudien möglich.

5. ZUSAMMENFASSUNG

93 alleinstehende dysplastische Läsionen von 68 Patienten, was einen Anteil von 0,27 % aller in einem Zeitraum von nahezu 6 Jahren begutachteten Magenbiopsien ausmacht, wurden histologisch, morphometrisch und histochemisch untersucht und ausgewertet. Demnach stellt die solitäre Dysplasie des Magens, die in der Mehrzahl der Fälle auch als flaches Adenom bezeichnet werden darf, einen seltenen Befund dar, der überwiegend beim älteren Menschen erhoben wird. Die höchste Inzidenz liegt bei Frauen im 8. und bei Männern im 7. Lebensjahrzehnt. Eine Geschlechterbevorzugung ist nur insofern festzustellen, als daß bei den Männern mehr höhergradige Dysplasien gefunden werden. Ähnlich wie der Magenkrebs vom intestinalen Typ treten solitäre dysplastische Epithelveränderungen bevorzugt in Schleimhautarealen auf, die durch chronisch atrophische Gastritis und intestinale Metaplasie vorgeschädigt sind. In der Regel handelt es sich um vorgewölbte Läsionen bzw. Adenome. Während die dysplastischen Epithelveränderungen normalerweise auf die obere Hälfte der Läsionen beschränkt sind, wird die untere Lage von nicht-dysplastischen, zystisch erweiterten Drüsen gebildet. Zusätzlich zu den Kriterien der zellulären Atypie, der abnormen Differenzierung und der gestörten Mukosaarchitektur beobachten wir als weitere Charakteristika solitärer dysplastischer Läsionen eine Häufung endokriner Zellen sowie das Auftreten intraepithelialer Lymphozyten in verschiedenen Stadien der Desintegration. Beide Phänomene bedürfen einer weiteren Abklärung. Die Ausgrenzung passagerer regenerativer Schleimhautprozesse ist anhand der atypischen Mitosen, die fast ausschließlich bei den solitären Dysplasien gesehen werden, ohne weiteres möglich. Zur Beurteilung des Schweregrads dysplastischer Veränderungen können neben den Parametern der zellulären Atypie die Mitosengröße, die Verschiebung der Mitosen in den mittleren Grübchenbereich, sowie das Auftreten intraepithelial liegender Lymphozyten herangezogen werden. Es bleibt aber offen, ob eine derartige Differenzierung hinsichtlich des klinischen Verhaltens der Läsionen einen Sinn hat. Dies gilt insbesondere für die Unterscheidung zwischen leichten und mäßigen Dysplasieschweregraden, die besser unter dem Begriff

"geringgradige Dysplasien" zusammengefaßt werden sollten. Die biologische Wertigkeit und prospektive Potenz der solitären Dysplasien bzw. Adenome bleibt unklar. Wahrscheinlich handelt es sich um Läsionen, die eine ähnliche Morphogenese aufweisen wie das Karzinom vom intestinalen Typ und diesem vorausgehen können.

6. LITERATUR

- (1) Achatzy R., Schönwalder K., Bunte H.: Chirurgie des Magenstumpfkarakzinoms; *Kliniker* 2 (1973) pp 7
- (2) Ardeman S., Chanarin I.: Intrinsic factor secretion in gastric atrophy; *Gut* 7 (1966) pp 99
- (3) Bartholomew L. G., Moore C. E., Dahlin D. C., Waugh J. M.: Intestinal polyposis associated with mucocutaneous pigmentation; *Surg. Gynec. Obstet.* 115 (1962) pp 1
- (4) Berg J. W.: Histological aspects of the relation between gastric adenomatous polyps and gastric cancer; *Cancer* 11 (1958) pp 1149
- (5) Besterman H. S., Adrian T. E., Mallinson C. N., Christofides N. D., Sarson D. L., Pera A., Lombardo L., Modinglianin R., Bloom S. R.: Gut hormone release after intestinal resection; *Gut* 23 (1982) pp 854
- (6) Beutel P., Schubö W. (Hrsg.): SPSS 9; Statistik - Programm - System für die Sozialwissenschaft (nach Nie N. H., Hadlai Hull C.; G. Fischer Verlag Stuttgart, New York (1983))
- (7) Bloom S. R., Polak J. M.: Gut hormone overview; In: *Gut Hormones*; Hrsg.: Bloom S. R.; Churchill Livingstone (1978)
- (8) Boeckl O., Lill H.: Über das Magenstumpfkarakzinom; *Münch. Med. Wochenschr.* 105 (1963) pp 615
- (9) Bollinger H., Herrmann M., Möntmann H. (Hrsg.): BMDP; Statistikprogramme für die Bio-, Human- und Sozialwissenschaften; G. Fischer Verlag Stuttgart, New York (1982)
- (10) Borchard F., Mittelstaedt A., Kieker R.: Incidence of epithelial dysplasia after partial gastric resection; *Path. Res. Pract.* 164 (1979) pp 282
- (11) Borchard F., Mittelstaedt A., Stux G.: Dysplasien im Resektionsmagen und Klassifikationsprobleme verschiedener Dysplasieformen; *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 63 (1979) pp 250
- (12) Bordi C., Pavazzola M.: Endocrine cells in the intestinal metaplasia of gastric mucosa; *Am. J. Path.* 96 (1979) pp 391
- (13) Brown J., Winkelmann R. K.: Acanthosis nigricans: A study of 90 cases; (Review) *Medicine Baltimore* 47 (1968) pp 33

- (14) Brus I., Siegel H., Yamaguchi N., Glass G. B. J.: Immunoglobulins IgA and IgG in gastric mucosa of patients with atrophic gastritis and pernicious anemia; J. Scand. Gastroenterol. 3 (1968) pp 43
- (15) Bryant B. J.: Reutilization of leukocyte DNA by cells of regenerating liver; Exper. Cell Res. 27 (1962) pp 70
- (16) Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit (Hrsg.): Daten des Gesundheitswesens; Bd. 151, Schriftenreihe des Bundesministers für Jugend, Familie und Gesundheit; Kohlhammer Verlag Stuttgart (1980)
- (17) Camilleri J. P., Potet F., Amat C., Molas G.: Gastric mucosal dysplasia: Preliminary results of a prospective study of patients followed for periods of up to six years; In: Precursors of Gastric Cancer; Hrsg.: Ming S. - C.; Praeger Publishers New York, Philadelphia, Eastbourne, Toronto, Hong Kong, Tokyo, Sydney (1984)
- (18) Clemencon G., Baumgartner R., Lenthold E., Miller G., Neiger A.: Das Karzinom des operierten Magens; Dtsch. med. Wschr. 101 (1976) pp 1015
- (19) Cooper B. T., Chadwick V. S.: Menetrier's disease; In: Gastroenterology 1, Foregut; Hrsg.: Baron J. H., Moody F. G.; Butterworths London, Boston, Sydney, Wellington, Durban, Toronto (1981)
- (20) Cornet A., Renault P., Barbier J. Ph., Carnot F., Kassem A.: Gastritis, intestinal metaplasia and carcinoma; Sem. Hôp. Paris 49 (1973) pp 899
- (21) Correa P.: IAP Maude Abbott Lecture. Geographic pathology of cancer in Colombia; Int. Pathol. 11 (1970) pp 16
- (22) Correa P., Cuello C., Duque E.: Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in colombian migrants; J. Natl. Cancer Inst. 44 (1970) pp 297
- (23) Correa P., Sasano N., Stemmerman G. N., Haenszel W.: Pathology of gastric carcinoma in Japanese populations: Comparisons between Miyagi Prefecture, Japan and Hawaii; J. Natl. Cancer Inst. 51 (1973) pp 1449

- (24) Correa P., Cuello C., Haenszel W.: Pathogenese des Magenkarzinoms. Epidemiologische Pathologie vorangehender Läsionen; Leber Magen Darm 6 (1976) pp 72
- (25) Correa P., Haenszel W.: Epidemiology of gastric cancer; In: Epidemiology of Cancer of the Digestive Tract, Developments in Oncology 6; Hrsg.: Correa P., Haenszel W.; Martinus Nijhoff Publishers The Hague, Boston, London (1982)
- (26) Correa P.: Chronic atrophic gastritis as a precursor of cancer; In: Precancerous Lesions of the Gastrointestinal Tract; Hrsg.: Sherlock P., Morson B. C., Barbara L., Veronesi U.; Raven Press New York (1983)
- (27) Correa P.: Chronic gastritis as a cancer precursor; J. Scand. Gastroenterol. Vol. 19, 104(1984) pp 131
- (28) Correa P.: Chronic gastritis and gastric cancer; In: Precursors of Gastric Cancer; Hrsg.: Ming S. - C.; Praeger Publishers New York, Philadelphia, Eastbourne, Toronto, Hong Kong, Tokyo, Sydney (1984)
- (29) Cowling D. C., Strickland R. G., Ungar B., Whittingham S., Rose W.: Pernicious anemia-like syndrom with immunoglobulin deficiency; Med. J. Austr. 1 (1974) pp 15
- (30) Cox A. J.: The stomach in pernicious anemia; Am. J. Path. 19 (1943) pp 491
- (31) Craddock C. G., Rytomaa T., Nakai G. S.: The transfer of labelled DNA from blood cells to regenerating liver; In: The Thymus in Immunobiology; Hrsg.: Good R. A., Gabrielson A. E.; Hoeber New York (1964)
- (32) Creutzfeld W., Arnold R., Creutzfeld C., Feurle G., Ketterer H.: Gastrin and G-cells in the antral mucosa of patients with pernicious anemia, acromegaly and hyperparathyroidism and in Zollinger - Ellison tumor of the pancreas; Europ. J. clin. Invest. 1 (1971) pp 461
- (33) Cuello C., Correa P., Haenszel W., Gordillo G., Brown C., Archer M., Tannenbaum S.: Gastric cancer in colombia I-III; J. Nat. Cancer Inst. 57 (1976) pp 1015

- (34) Cuello C., Correa P., Zarama G., Lopez J., Murray J., Gordillo G.: Histopathology of gastric dysplasia: Correlations with gastric juice chemistry; *Am. J. Surg. Path.* 3 Nr. 6 (1979) pp 491
- (35) Cuello C., Correa P.: Dysplastic changes in intestinal metaplasia of the gastric mucosa; In: *Gastric Cancer*; Hrsg.: Herfarth Ch., Schlag P.; Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1979)
- (36) Curth H. O., Hilberg A. W., Machacek G. F.: The site and histology of the cancer associated with malignant acanthosis nigricans; *Cancer* 15 (1962) pp 364
- (37) Curth H. O.: Die Probleme der Akanthosis nigricans; *Hautarzt* 14 (1964) pp 433
- (38) Chusid E. L., Hirsch R. L., Clocher H.: Spectrum of hypertrophic gastropathy; *Arch. int. Med.* 114 (1964) pp 621
- (39) Dahm K., Eiche R., Werner B., Kozuschek W.: Gastroenterale Anastomosen und Carcinom im operierten Magen; *Chirurg* 47 (1976) pp 494
- (40) Dahm K., Beck H., Werner B., Hrynyschyn K.: Vorkommen, Pathogenese und operative Therapie des Magenstumpfkarcinoms; In: *Das Magenkarzinom, Frühdiagnose und Therapie*; Hrsg.: Beger H. G., Bergemann W., Oshima H.; Thieme Verlag Stuttgart, New York (1980)
- (41) Davis J. M., Gray G. F., Thorbjarnarson B.: Menetrier's disease. A clinicopathologic study of six cases; *Ann. Surg.* 185 (1977) pp 456
- (42) Dawson J.: The endocrine cells of the gastrointestinal tract; *Histochem. J.* 2 (1970) pp 527
- (43) Day D. W.: The adenoma-carcinoma sequence; *J. Scand. Gastroenterol.* Vol. 19, 104 (1984) pp 99
- (44) Dirschmid K., Vogel W., Troyer E.: Magenstumpfpolyphen; *Leber Magen Darm* 11 Nr. 3 (1981) pp 136
- (45) Dirschmid K.: Die sogenannte Gastritis cystica polyposa; *Med. Welt* 32 (1981) pp 1616
- (46) Dirschmid K., Hügel H., Schobel B.: Teleangiektatischer Anastomosenpolyp des Magens; *Leber Magen Darm* 13 Nr. 5 (1983) pp 212

- (47) Doll R., Avery Jones F., Pygott F., Stubbe J. L.: The risk of gastric cancer after medical treatment for gastric ulcer; *Gastroenterologia* (Basel) 88 (1957) pp 1
- (48) Domellöf L., Eriksson S., Januger K. - G.: Late occurrence of precancerous changes and carcinoma of the gastric stump after Billroth I resection; *Am. J. Surg.* 132 (1976) pp 26
- (49) Domellöf L., Eriksson S., Januger K. - G.: Carcinoma and possible precancerous changes of the gastric stump after Billroth II resection; *Gastroenterology* 73 (1977) pp 642
- (50) Donhuijsen K., Dumke K., Schönfeld S.: Zur Frage der bioptischen Diagnostik des Morbus Menetrier; *Akt. Gastro.* 4 (1975) pp 23
- (51) Eberlein T. J., Lorenz F. V., Webster M. W.: Gastric carcinoma following operation for peptic ulcer disease; *Ann. Surg.* 187 (1978) pp 251
- (52) Eder M., Wiebecke B., Klein H. J.: Pathologisch-anatomische Aspekte der Krebsvorstufen des Gastrointestinaltrakts; *Chirurg* 41 (1970) pp 97
- (53) Elsborg I., Mosbech J.: Pernicious anaemia as a risk factor in gastric cancer; *Acta Med. Scand.* 206 (1979) pp 315
- (54) Elster K.: Histologic classification of gastric polyps. With 15 figures; In: *Current Topics of Pathology* 63, Pathology of the Gastrointestinal Tract; Hrsg.: Morson B. C.; Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1976)
- (55) Elster K., Ottenjann R., Rösch W., Seifert E.: Drüsenkörperzysten, eine polypoide Läsion der Magenschleimhaut; *Dtsch. med. Wschr.* 102 (1977) pp 181
- (56) Elster K., Thomasko A.: Klinische Wertung der histologischen Typen des Magenfrühcarcinoms - eine Analyse von 300 Fällen; *Leber Magen Darm* 8 (1978) pp 319
- (57) Elster K., Seifert E.: Magenfrühkarzinom, In: *Das gastroenterologische Kompendium* Bd. 7; Hrsg.: Gheorghiu Th.; Verlag Gerhard Witzstrock Baden-Baden, Brüssel, Köln, New York (1979)
- (58) Elster K.: Endoskopie und Biopsie von Speiseröhre, Magen und Zwölffingerdarm; Hrsg.: Demling L., Elster K., Koch H., Rosch W.; Schattauer Stuttgart (1980)

- (59) Elster K.: Das Risiko des Magenkarzinoms; In: Fortschritte der gastroenterologischen Endoskopie Band 12; Hrsg.: Henning H.; Demeterverlag Gräfelfing (1983)
- (60) Elster K., Stolte M., Carson W., Eidt H.: Metaplasia, dysplasia and early gastric cancer; In: Precursors of Gastric Cancer; Hrsg.: Ming S. - C.; Praeger Publications New York, Philadelphia, Eastbourne, Toronto, Hong Kong, Tokyo, Sydney (1984)
- (61) Fichtelius K. E., Diderholm H.: Autoradiographic analysis of the accumulation of lymphocytes in wounds; Acta Path. Microbiol. Scand. 52 (1961) pp 11
- (62) Filipe M. I., Branfoot A. C.: Mucin histochemistry of the colon; In: Current Topics in Pathology; Hrsg.: Morson B. C.; Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1976)
- (63) Finlayson N. D. C., Girdwood R. H., Samson R. R., Shearman D. J. C.: Gastric secretion, gastric antibody status and pernicious anemia in carcinoma of the stomach; Dig. 2 (1969) pp 338
- (64) Franzin G.: La gastrite cistica poliposa: Revisione della letteratura e casistica personale; Gior. Gastroenterol. End. 2 (1979) pp 297
- (65) Franzin G., Musola R., Zamboni G., Maufrini C.: Gastritis cystica polyposa; A possible precancerous lesion; Tumori 71 (1985) pp 13
- (66) Freedman M. A., Berne C. J.: Gastric carcinoma of gastrojejunal stoma; Gastroenterology 27 (1954) pp 210
- (67) Friesen G., Dockerty M. B., Remina O. J.: Superficial carcinoma of the stomach; Surgery 51 (1962) pp 300
- (68) Fukuchi S., Mochizuki T.: Significance of endoscopical biopsy for the diagnosis of protruded lesions of the stomach; Gastroenterol. Endoc. 9 (1967) pp 105
- (69) Gerstenberg E., Albrecht A., Krentz K., Voth H.: Das Magenstumpfkarzinom: Eine Spätkomplikation des operierten Magens ?; Dtsch. med. Wschr. 90 (1965) pp 2185
- (70) Glass G. B. J.: The natural history of gastric atrophy. A review of immunologic aspects and possible links to endogenous inhibitors of gastric secretion; Am. J. Dig. Dis. 10 (1965) pp 376

- (71) Gold B. M., Meyers M. A.: Progression of Menetrier's disease with postoperative gastrojejunal intussusception; *Gastroenterology* 73 (1977) pp 583
- (72) Griesser G., Schmidt H.: Statistische Erhebungen über die Häufigkeit des Karzinoms nach Magenoperationen wegen eines Geschwürleidens; *Med. Welt* 15 (1964) pp 1836
- (73) Grimelius L.: A silver nitrate stain for α_2 -cells in human pancreatic islets; *Acta Soc. Med. upsalien.* 73 (1968) pp 243
- (74) Grundmann E.: Histologie and Histogenese des Magenfrühkarzinoms; *Therapiewoche* 24 (1974) pp 3824
- (75) Grundmann E.: Histological types and possible initial stages in early gastric carcinoma; *Beitr. Pathol.* 154 (1975) pp 256
- (76) Grundmann E.: Vorstadien des Magenfrühkarzinoms; *Zbl. allg. Path.* 119 (1975) pp 455
- (77) Grundmann E., Schlake W.: Histology of possible precancerous stages in the stomach; In: *Gastric Cancer*; Hrsg.: Herfarth Ch., Schlag P.; Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1979)
- (78) Grundmann E.: Classification and clinical consequences of precancerous lesions in the digestive and respiratory tracts; *Acta Pathol. Jpn.* 33; 2 (1983) pp 195
- (79) Gschnitzer F.: Magenstumpfkarcinom. Bericht über 221 Beobachtungen an der Chirurgischen Universitätsklinik Innsbruck; Vortrag auf der 144. Tagung Niederrheinisch - Westfälischer Chirurgen, Essen (1977)
- (80) Günther E., Heyser K., Ulrich B., Nier H.: Gastropathia hypertrophica gigantea (Morbus Menetrier); *Radiologe* 15 (1975) pp 360
- (81) Hansky J., Kormann M. G., Soveny C., John J. B.: Radioimmunoassay of gastrin, studies in pernicious anemia; *Gut* 12 (1971) pp 97
- (82) Harvald B., Nauge M.: Catamnestic investigation of Danish twins: Preliminary report; *Danish Med. Bull* 3 (1956) pp 150
- (83) Hattori T.: Histological and autoradiographic study on development of group III lesion (Dysplasia grade III) in the stomach; *Path. Res. Pract.* 180 (1985) pp 36

- (84) Heilmann K. L., Höpker W. W.: Unterschiedliche Differenzierungen der Intestinalen Metaplasie in Karzinom- und Nichtkarzinommägen; Verh. Dtsch. Ges. Path. 60 (1976) pp 347
- (85) Heilmann K. L.: Gastritis-Intestinale Metaplasie-Karzinom, Vergleichende quantitative und qualitative morphologische Untersuchungen; In: Gastroenterologie und Stoffwechsel Bd. 13; Hrsg.: Barthelsheimer H., Kühn H. A., Becker V., Stelzer F.; Georg Thieme Verlag Stuttgart (1978)
- (86) Heilmann K. L., Burkhardt H. U., Kayser K.: Der intestinale und der diffuse Typ des Magenkarzinoms; Z. Gastroenterol. 16 (1978) pp 422
- (87) Heilmann K. L., Höpker W. W.: Loss of differentiation in intestinal metaplasia in cancerous stomachs. A comparative morphologic study; Path. Res. Pract. 164 (1979) pp 249
- (88) Heilmann K. L., Cuello C., Hoepker W. W.: Die Gastritis als Krebsrisikoerkrankung, epidemiologisch-morphologische Untersuchung; Leber Magen Darm 12 Nr. 3 (1982) pp 115
- (89) Heilmann K. L., Schmuckermeier J.: Die Drüsenkörperzysten der Magenschleimhaut; Pathologe 4 (1983) pp 271
- (90) Heilmann K. L., Lux G.: Risikobefunde der Magenschleimhaut, ein klinisch-pathologisches Gespräch; Leber Magen Darm 15 Nr. 1 (1985) pp 1
- (91) Heite H. J., Hintz H.: "Papillomatosis cutis", eine analytisch-nosologische Studie; Arch. Klin. exp. Derm. 222 (1965) pp 254
- (92) Hermanek P., Riemann J. F.: The operated stomach - still a precancerous condition ?; Endoscopy 14 (1982) pp 113
- (93) Hilbe G., Salzer G. M., Hussl H., Kutschera H.: Die Karzinomgefährdung des Resektionsmagens; Langenbecks Arch. Klin. Chir. 323 (1968) pp 142
- (94) Hirota T.: The histology of borderline lesions of the stomach; Saishin-Igaku 36 (1981) pp 41
- (95) Hirota T., Sawai M., Itabashi M.: Intramucosal carcinoma in gastric adenoma: A report of two cases; Jpn. J. Clin. Oncol. 11 (2) (1981) pp 399

- (96) Hirota T., Okada T., Itabashi M., Kitaoka H.: Histogenesis of human gastric cancer - with special reference to the significance of adenoma as a precursor lesion; In: *Precursors of Gastric Cancer*; Hrsg.: Ming S. - C.; Praeger Publishers New York, Philadelphia, Eastbourne, Toronto, Hong Kong, Tokyo, Sydney (1984)
- (97) Hirota T., Okada T., Itabashi M., Yoshida H., Matsukura N., Kitaoka H., Hirayama T.: Significance of intestinal metaplasia as a precancerous condition of the stomach; In: *Precursors of Gastric Cancer*; Hrsg.: Ming S. - C.; Praeger Publishers New York, Philadelphia, Eastbourne, Toronto, Hong Kong, Tokyo, Sydney (1984)
- (98) Hughes W. S., Brooks F. P., Conn H. C.: Serum gastrin levels in primary hypogammaglobulinaemia and pernicious anemia. *Studies in adults*; *Ann. intern. Med.* 77 (1972) pp 746
- (99) Ihmäki T., Sipponen P.: Family characteristics of gastric carcinoma; *Ann. clin. Res.* 13 (1981) pp 149
- (100) Ihre B. J., Barr H., Havermark G.: Ulcer cancer of the stomach. A follow-up study of 473 cases of gastric ulcer; *Gastroenterologia (Basel)* 102 (1964) pp 78
- (101) Imai T., Kubo T., Watanabe H.: Chronic gastritis in Japanese with reference to high incidence of gastric carcinoma; *J. Natl. Cancer Inst.* 47 (1971) pp 179
- (102) Irvine W. J., Davies S. H., Teitelbaum S., Delamore J. W., Williams A.: The clinical and pathological significance of gastric parietal cell antibody; *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 124 (1965) pp 657
- (103) Ito H., Yokozaki H., Hata J., Mandai K., Tahara E.: Glicentin-containing cells in intestinal metaplasia, adenoma and carcinoma of the stomach; *Virchows Arch. (Pathol. Anat.)* 404 (1984) pp 17
- (104) Järvi O., Laurén P.: Gastric glandular tumors provided with excretory ducts and criticism of the theory of the tumor arising in heterotopic pancreas. Observations on the occurrence of atypical glands in the stomach; *Acta. Path. Microbiol. Scand.* 62 (1964) pp 1

- (105) Jass J. R., Filipe M. I.: A variant of intestinal metaplasia associated with gastric carcinoma: a histochemical study; *Histopathology* 3 (1979) pp 191
- (106) Jass J. R.: Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma; *J. Clin. Pathol.* 33 (1980) pp 801
- (107) Jass J. R., Filipe M. I.: Sulfomucins and precancerous lesions of the human stomach; *Histopathology* 4 (1980) pp 271
- (108) Jass J. R.: A classification of gastric dysplasia; *Histopathology* 7 (1983) pp 181
- (109) Jass J. R., Strudley I., Faludy J.: Histochemistry of epithelial metaplasia and dysplasia in human stomach and colorectum; *J. Scand. Gastroenterol.* Vol. 19, 104 (1984) pp 109
- (110) Johansen Aa., Sikjær B.: The diagnostic significance of intestinal metaplasia in endoscopic gastric biopsies; *Acta Path. Microbiol. Scand.* 85 A (1977) pp 240
- (111) Johansen Aa.: Elevated early gastric carcinoma. Differential diagnosis as regards adenomatous polyps; *Path. Res. Pract.* 164 (1979) pp 316
- (112) Johansen Aa. (Hrsg.): Early gastric cancer. A contribution to the pathology and to gastric cancer histogenesis; *Bispebjærg Hospital Copenhagen* (1981)
- (113) Johansen Aa.: Gastric polyps: Pathology and malignant potential; In: *Precancerous Lesions of the Gastrointestinal Tract*; Hrsg.: Sherlock P., Morson B. C., Barbara L., Veronesi U.; Raven Press New York (1983)
- (114) Kamiya T., Morishita T., Asakura H., Miura S., Munakata Y., Tsuchiya M.: Histoclinical long-standing follow up study of hyperplastic polyps of the stomach; *Am. J. Gastroenterol.* 75 (1981) pp 275
- (115) Kamiya T., Morishita T., Asakura H., Miura S., Munakata Y., Tsuchiya M.: Long term follow-up on gastric adenoma and its relation to gastric protruded carcinoma; *Cancer* 50 (1982) pp 2496

- (116) Kaplan H. S., Rigler L. G.: Pernicious anemia and carcinoma of the stomach - autopsy studies concerning their interrelationship; *Am. J. Med. Sci.* 209 (1945) pp 339
- (117) Kato Y., Yanagisawa A., Sugano H.: Borderline lesions (ATP) of the stomach; *Saishin-Igaku* 36 (1981) pp 21
- (118) Keller-Lange Ch., Boll J.: Krebsmorbidity bei perniziöser Anämie; *Fortschr. Med.* 89 (1971) pp 1163
- (119) Koch H. K., Lesch R., Cremer M., Oehlert W. Polyps and polypoid foveolar hyperplasia in gastric biopsy specimens and their precancerous prevalence; *Front. Gastrointest. Res.* 4 (1979) pp 183
- (120) Koga S., Watanabe H., Enjoji M.: Stomal polypoid hypertrophic gastritis; *Cancer* 43 (1979) pp 647
- (121) Konishi F., Morson B. C.: Pathology of colorectal adenomas: A colonoscopic survey; *J. Clin. Path.* 35 (1982) pp 830
- (122) Kootz F.: Das Stumpfkarcinom nach Operation eines benignen Magenleidens; *Brun's Beitr. Klin. Chir.* 215 (1967) pp 275
- (123) Krentz K.: Untersuchungen über das Sekretionsverhalten der Magenschleimhaut bei chronischer Oberflächengastritis; *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 209 (1964) pp 616
- (124) Krentz K.: Untersuchungen über das Sekretionsverhalten des Magens bei histologisch normaler Korpusschleimhaut; *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 209 (1964) pp 360
- (125) Kronberger L., Hafner H.: Über das primäre Stumpfkarcinom nach Ulcusresektion; *Chirurg* 39 (1968) pp 118
- (126) Kühlmayer R., Rokitsky O.: Das Magenstumpfkarcinom als Spätproblem der Ulcuschirurgie; *Langenbecks Arch. Klin. Chir.* 278 (1954) pp 361
- (127) Kümmerle F., Rothmund M.: Resektionsverfahren; *Langenbecks Arch. Klin. Chir.* 345 (1977) pp 203
- (128) Kuster G. G. R., ReMine W. H., Dockert M. B.: Gastric cancer in pernicious anemia and in patients with and without achlorhydria; *Ann. Surg.* 175 (1972) pp 783
- (129) Lambert R.: Chronic gastritis; *Dig.* 7 (1972) pp 83

- (130) Lauren P.: The two histological main types of gastric carcinoma, diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at a histochemical classification; *Acta Path. Microbiol. Scand.* 64 (1965) pp 31
- (131) Laxen F., Sipponen P., Ihämäki T., Hakkiuoto A., Dortscheva Z.: Gastric polyps; their morphological and endoscopical characteristics and relation to gastric carcinoma; *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 90 A (1982) pp 221
- (132) Laxen F., Kekki M., Sipponen P., Siurala M.: The gastric mucosa in stomachs with polyps: Morphologic and dynamic evaluation; *J. Scand. Gastroenterol.* 18 (1983) pp 503
- (133) Lehtola J.: Family study of gastric carcinoma; *J. Scand. Gastroenterol. Suppl.* 50 (1978)
- (134) Lesser P. B., Falchuk K. R., Singer M., Isselbacher K. J.: Menetrier's disease. Report of a case with transient and reversible findings; *Gastroenterology* 68 (1975) pp 1598
- (135) Lev R., Spicer S. S.: A histochemical comparison of human epithelial mucins in normal and high secretory states including pancreatic cystic fibrosis; *Am. J. Path.* 46 (1965) pp 23
- (136) Lever W. F., Schaumburg-Lever G. (Hrsg.): *Histopathology of the skin*; J. B. Lippincott Company Philadelphia (1983)
- (137) Levrat M. M.: Le cancer ulcérimforme de l'estomac; *Arch. Mal. app. dig.* 59 (1970) pp 813
- (138) Littler E. R., Gleibermann E.: Gastritis cystica polyposa; *Cancer* 29 (1972) pp 205
- (139) Macklin M. T.: Inheritance of cancer of the stomach and large intestine in man; *J. Natl. Cancer Inst.* 24 (1960) pp 551
- (140) Magnus H. A.: A re-assessment of the gastric lesion in pernicious anemia; *J. Clin. Path.* 11 (1958) pp 289
- (141) Massarat S., Schmitz-Moormann P., Fritsch W. - P., Hausamen T. U., Kappert J.: Morphological findings of different areas of gastric mucosa in patients with achlorhydria, extrem hypochlorhydria, normochlorhydria and their relationship to serum gastrin level: Evidence for two different types of gastritis; *Klin. Wschr.* 55 (1977) pp 1095

- (142) Masson J. C., Montgomery H.: Relationship of acanthosis nigricans to abdominal malignancy: Report of cases, including one in which the primary growth was in the pelvis; *Am. J. Obstet. Gynec.* 32 (1936) pp 717
- (143) Matsukura N., Suzuki K., Kawachi T., Aoyama M., Sugimura T., Kitaoka H., Numajiri H., Shirota A., Jtabashi M., Hirota T.: Distribution of marker enzymes and mucin in intestinal metaplasia in human stomachs and relation of complete and incomplete types of intestinal metaplasia to minute gastric carcinomas; *J. Natl. Cancer. Inst.* 65 (1980) pp 231
- (144) Meister H., Holubarsch C. H., Haferkamp O., Schlag P., Herfarth Ch.: Gastritis, intestinal metaplasia, and dysplasia versus benign ulcer in stomach and duodenum and gastric carcinoma. A histotopographical study; *Path. Res. Pract.* 164 Nr. 3 (1979) pp 259
- (145) Mikhail G. R., Fachnie D. M., Drukker B. H.: Generalized malignant acanthosis nigricans; *Arch. Dermatol.* 115 (1979) pp 201
- (146) Ming S. - C., Goldman H.: Gastric polyps. A histological classification and its relation to carcinoma; *Cancer* 18 (1965) pp 721
- (147) Ming S. - C., Goldman H., Freimann D. G.: Intestinal metaplasia and histogenesis of carcinoma in human stomach; *Cancer* 20 (1967) pp 1418
- (148) Ming S. - C.: The classification and significance of gastric polyps; In: *The Gastrointestinal Tract. International Academy of Pathology Monograph*; Hrsg.: Yardley J. H., Morson B. C., Abell M. R.; The Williams a. Wilkins Company Baltimore (1977)
- (149) Ming S. - C.: Dysplasia of gastric epithelium; *Front. Gastrointest. Res.* 4 (1979) pp 164
- (150) Ming S. - C.: Pathological features and significance of gastric dysplasia; In: *Precursors of Gastric Cancer*; Hrsg.: Ming S. - C.; Praeger Publishers New York, Philadelphia, Eastbourne, Toronto, Hong Kong, Tokyo, Sydney (1984)

- (151) Ming S. - C.: Malignant potential of epithelial polyps of the stomach; In: Precursors of Gastric Cancer; Hrsg.: Ming S. - C.; Praeger Publishers New York, Philadelphia, Eastbourne, Toronto, Hong Kong, Tokyo, Sydney (1984)
- (152) Ming S. - C., Bajtai A., Correa P., Elster K., Jarvi O. H., Munoz N., Nagayo T., Stemmermann G. N.: Gastric dysplasia; Significance and pathologic criteria; Cancer 54 (1984) pp 1794
- (153) Ming S. - C.: Tumors of the esophagus and stomach (Supplement) Fascicle 7, Second Series; In: Atlas of Tumor Pathology; Hrsg.: Hartmann W. H., Sobin L. H.; Armed Forces Institute of Pathology Washington D. C. (1985)
- (154) Mitschke H.: Pathologisch - anatomische Grundlagen der Krebsrisikoerkrankungen und des Frühcarcinoms des Magens; Chirurg 49 (1978) pp 465
- (155) Mökel W.: Hyperplasiogene Magenpolypen und Magenkarzinome; Fortschr. Med. 102 Nr. 23 (1984) pp 635
- (156) Moody A. J., Thim L., Kirkgaard J.: Glicentin: Its structure and possible function as an enterogastrone; In: Gut Peptides and Ulcer; Hrsg.: Miyoshi A.; Bioch. Res. Found. Tokyo (1983)
- (157) Morgenstern L., Yamakama T., Selzer D.: Carcinoma of the gastric stump; Am. J. Surg. 125 (1973) pp 29
- (158) Morson B. C.: Intestinal metaplasia of the gastric mucosa; Brit. J. Cancer. 9 (1955) pp 365
- (159) Morson B. C.: Carcinoma arising from areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa; Brit. J. Cancer 9 (1955) pp 377
- (160) Morson B. C.: Precancerous lesions of the upper gastrointestinal tract; JAMA 179 (1962) pp 311
- (161) Morson B. C., Dawson I. M. P. (Hrsg.): Gastrointestinal Pathology; 2. Ausg. Blackwell Scientific Publ. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne (1972)
- (162) Morson B. C. (Hrsg.): The pathogenesis of colorectal cancer; Monograph, Vol. 10 of "Major Problems in Pathology"; W. B. Saunders Company Philadelphia (1978)

- (163) Morson B. C., Sobin L. H., Grundmann E., Johansen A., Nagayo T., Serck-Hanssen A.: Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach; *J. Clin. Pathol.* 33 (1980) pp 711
- (164) Morson B. C., Jass J. R., Sobin L. H. (Hrsg.): Precancerous lesions of the gastrointestinal tract. A histological classification; Baillere Tindall London, Philadelphia, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo, Hong Kong (1985)
- (165) Mosbech J., Videbaek A.: Mortality from and risk of gastric carcinoma among patients with pernicious anemia; *Brit. Med. J.* 3 (1950) pp 390
- (166) Murakami T.: On the point of the development of stomach cancer; *Proceeding of 19th Gen. Meeting Japan. Cancer Ass.* (1960) pp 305
- (167) Muto T., Oota K.: Polypogenesis of gastric mucosa; *Gann* 61 (1970) pp 435
- (168) Muto T., Bussey H. J. R., Morson B. C.: The evolution of cancer of the colon and rectum; *Cancer* 36 (1975) pp 2251
- (169) Mutzner A.: Die Magenpolypose; *Intern. Prax.* 12 (1972) pp 231
- (170) Myren J.: Markers of cancer risk and surveillance of the gastric stump; In: *Precancerous Lesions of the Gastrointestinal Tract*; Hrsg.: Sherlock P., Morson B. C., Barbara L., Veronesi U.; Raven Press New York (1983)
- (171) Nagayo T.: Atypical growth of mucosal epithelia of the stomach; *Gan no Rinsho (Jap. J. Cancer Clin.)* 12 (1966) pp 400
- (172) Nagayo T.: Histological diagnosis of biopsied gastric mucosae with special reference to that of borderline lesions; *Gann Monograph on Cancer Research* 11 (1971) pp 245
- (173) Nagayo T.: Histology and histogenesis of early gastric carcinomas with flat mucosal elevations; *Acta. Pathol. Jpn.* 24 (1974) pp 249
- (174) Nagayo T.: Precursors of human gastric cancer: Their frequencies and histological characteristics; In: *Pathophysiology of Carcinogenesis in Digestive Organs*; Hrsg.: Farber E., Kawachi T., Nagayo T., Sugano H., Sugimura T., Weisburger J. H.; University of Tokyo Press Tokyo, University Park Press Baltimore (1977)
- (175) Nagayo T.: Dysplastic changes of the digestive tract related to cancer; *Acta Endocopia Tome X Nr. 2* (1980) pp 69

- (176) Nagayo T.: Dysplasia of the gastric mucosa and its relation to the precancerous state; *Gann* 72 (1981) pp 813
- (177) Nagayo T.: Precancerous changes of the stomach from the aspect of dysplasia of the gastric mucosa - Histological study; In: *Precancerous Lesions of the Gastrointestinal Tract*; Hrsg.: Sherlock P., Morson B. C., Barbara L., Veronesi U.; Raven Press New York (1983)
- (178) Nagayo T.: Histological differences between severe dysplasia and preinvasive carcinoma of the stomach; In: *Precursors of Gastric Cancer*; Hrsg.: Ming S. - C.; Praeger Publications New York, Philadelphia, Eastbourne, Toronto, Hong Kong, Tokyo, Sydney (1984)
- (179) Nakamura T.: Gastric polyp similar to adenoma of the large intestine *Jap. J. Gastroenterol.* 68 (1971) pp 1043
- (180) Nakamura T.: Polyp and early gastric cancer of the stomach; *Proceedings of the 18th general assembly of the Japan Medical Congress Tokyo*; The Japanese Association of Medical Sciences (1971) pp 1014
- (181) Nakamura T., Nakano G. - J.: Histopathological classification and malignant change in gastric polyps; *J. Clin. Pathol.* 38 (1985) pp 754
- (182) Nielsen H. O., Teglebjærg P. S., Hage E.: Gastrin and enteroglucagon in human antrum, with special reference to intestinal metaplasia; *Scand. J. Gastroenterol. (Suppl.)* 14 (1979) pp 101
- (183) Niemi M., Siurala M., Larmi T. K.: Histochemistry of three dehydrogenase systems in cancerous and non-cancerous human stomachs with special reference to intestinal metaplasia; *Acta. Path. Microbiol. Scand.* 53 (1961) pp 139
- (184) Nomura M., Hirabayashi H., Kiyama T., Takehara Y.: A case of early gastric cancer associated with Menetriers disease; *Stomach Intestine* 7 (1972) pp 83
- (185) Odgers R. J., Wangelt A. G.: Abnormalities in IgA-containing mononuclear cells in the gastric lesion of pernicious anemia; *Gut* 10 (1967) pp 78

- (186) Oehlert W., Keller P., Henke M., Strauch M.: Die Dysplasien der Magenschleimhaut; Dtsch. med. Wschr. 100 (1975) pp 150
- (187) Oehlert W., Keller P., Henke M., Strauch M.: Gastric mucosal dysplasia: What is its clinical significance ?; Front. Gastrointest. Res. 4 (1979) pp 173
- (188) Oehlert W.: Biological significance of dysplasias of the epithelium and of atrophic gastritis; In: Gastric Cancer; Hrsg.: Herfarth Ch., Schlag P.; Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1979)
- (189) Oehlert W.: Preneoplastic lesions of the stomach; In: Precursors of the Gastric Cancer; Hrsg.: Ming S. - C.; Praeger Publishers New York, Philadelphia, Eastbourne, Toronto, Hong Kong, Tokyo, Sydney (1984)
- (190) Offerhaus G. J., Stadt J. V. D.; Tytgat G. N. J., Huibregtse K.: Endoscopic screening for malignancy in the gastric remnant: The clinical significance of dysplasia in gastric mucosa; J. Clin. Pathol. 37 (1984) pp 748
- (191) Osnes M., Lotveit T., Myren J., Serck-Hanssen A.: Early gastric carcinoma in patients with a Billroth II partial gastrectomy; Endoscopy 9 (1977) pp 45
- (192) Ostertag H., Georgii A.: Early gastric cancer: A morphologic study of 144 cases; Path. Res. Pract. 164 (1979) pp 294
- (193) Ottenjahn R., Kunert H., Weingart J.: Magenpolypen - Bedeutung für das Karzinom und ihre Therapie; In: Fortschritte der gastroenterologischen Endoskopie Band 12; Hrsg.: Henning H.; Demeterverlag Gräfelting (1983)
- (194) Pagnini C. A., Farini R., Cardin F., Di Mario F., Rugge M., Naccarato R.: Gastric epithelial dysplasia and sulfomucin-type intestinal metaplasia; Tumori 69 (1983) pp 355
- (195) Papp J. P., Joseph J. I.: Adenocarcinoma occurring in a hyperplastic gastric polyp: Removal by electrosurgical polypectomy; Gastrointest. Endosc. 23 (1976) pp 38
- (196) Pedersen A. B., Mosbech J.: Morbidity of pernicious anemia; Acta Med. Scand. 185 (1969) pp 449

- (197) Pehl C.: Morbidität, Altersdynamik und Folgekrankheiten der Gastritis Typ A; Dissertationsschrift München (1985)
- (198) Peitsch W., Burkhardt K.: Häufigkeit und chirurgische Therapie des primären Karzinoms im resezierten Magen; Akt. Gastrologie 6 (2) (1977) pp 119
- (199) Piper D. W. (Hrsg.): Stomach cancer; International Union Against Cancer, Technical Report Series, Vol. 34 Geneva (1974)
- (200) Quensel U.: Über das Vorkommen von Zellen mit Flimmer- bzw. Bürstenbesatz in Magenkarzinomen; Beit. path. Anat. allg. Path. 69 (1921) pp 474
- (201) Rehner M., Soehendra N., Eichfuß H. P.: Frühkarzinome im (Billroth II-) Resektionsmagen; Dtsch. med. Wschr. 99 (1974) pp 533
- (202) Remmele W., Pfannkuche S.: Epitheliale Polypen und Drüsenkörperzysten der Magenschleimhaut; Pathologie 1 (1979) pp 25
- (203) Riemann J. F., Schmidt H., Hermanek P.: Comparative morphologic and morphometric analysis of the borderline lesion of the antral mucosa of the stomach; In: Precancerous Lesions of the Gastrointestinal Tract; Hrsg.: Sherlock P., Morson B. C., Barbara L., Veronesi U.; Raven Press New York (1983)
- (204) Rösch W.: Magenfrühkarzinom-Makroskopie und Biopsie. Erfahrung bei 50 Fällen; Akt. Gastrologie (1976)
- (205) Rösch W., Elster K. (Hrsg.): Gastrointestinale Präkanzerosen (Gastroenterologisches Kompendium 1); Gerhard Witzstrock Verlag Baden-Baden (1977)
- (206) Rösch W.: Gastrointestinal polyposis; In: Operative endoscopy: Past and future, Symposium held at Erlangen; Demling L. Stuttgart (1977)
- (207) Rösch W.: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of benign gastric tumours; Front. Gastrointest. Res. 6 (1980) pp 167
- (208) Rösch W., Elster K.: Präkanzerosen des Magens; In: Magen und Magenkrankheiten; Hrsg.: Domschke W., Wormsley K. G.; Thieme Verlag Stuttgart (1981)

- (209) Rösch W.: Ulzeröse Prozesse am Magen; Leber Magen Darm
13 Nr. 5 (1983) pp 194
- (210) Rubio C. A., Kato Y., Sugano H.: The intramucosal cysts of the
stomach, V. The intramucosal cysts of the stomach in Japanese
subjects having focal (elevated) dysplasia; Gann 74 (1983) pp 391
- (211) Rubio C. A., Kato Y., Sugano H.: The intramucosal cysts of the
stomach, VI. Their quantitative and qualitative characteristics
in focal (elevated) neoplastic lesions; Path. Res. Pract.
179 (1984) pp 105
- (212) Rubio C. A., Hirota T., Itabashi T.: Atypical mitoses in elevated
dysplasias of the stomach; Path. Res. Pract. 180 (1985) pp 372
- (213) Sakamoto K.: A long-term follow-up study of gastric polyps;
Fuknoka Acta. Med. 71 (1980) pp 558
- (214) Sakita T., Ogura Y., Takasu S., Fukutomi H., Miwa T., Yoshimori
M.: Observations on the healing of ulcerations in early gastric
cancer; Gastroenterology 60 (1971) pp 835
- (215) Schade R. O. K.: The borderline between benign and malignant
lesions in the stomach; In: Early Gastric Cancer, Current
Status of Diagnosis; Hrsg.: Grundmann E., Grünze H., Witte S.;
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1974)
- (216) Schnyder U. W.: Dermatosen; In: Histopathologie der Haut (Teil 1);
Hrsg.: Doerr W., Seifert G., Uehlinger E.; Springer-Verlag Berlin,
Heidelberg, New York (1978)
- (217) Segura D. I., Montero C.: Histochemical characterization of
different types of intestinal metaplasia in gastric mucosa; Cancer
52 (1983) pp 498
- (218) Seifert E.: Polypöse Prozesse des Magens; Leber Magen Darm
13 Nr. 5 (1983) pp 206
- (219) Selberg W., Harms D., Löhns U., Müller K., Romen W.: Definition
häufiger Begriffe im Zusammenhang mit der Präneoplasie; Pathologie
4 (1983) pp 174
- (220) Serck-Hanssen A.: Precancerous lesions of the stomach; Scand.
J. Gastroenterol. (Suppl.) 54 (1979) pp 104

- (221) Serck-Hanssen A., Osner M., Myren J.: Epithelial dysplasia in the stomach: The size of the problem and some preliminary results of a follow-up study; In: Precursors of Gastric Cancer; Hrsg.: Ming S. - C.; Praeger Publishers New York, Philadelphia, Eastbourne, Toronto, Hong Kong, Tokyo, Sydney (1984)
- (222) Shamsuddin A. K. M., Trump B. F.: Colon epithelium II. In vivo studies of colon carcinogenesis. Light microscopic, histochemical and ultrastructural studies of histogenesis of azoxymethane-induced colon carcinomas in Fisher 344 rats; JNCI. 66 (1981) pp 389
- (223) Shamsuddin A. K. M., Trump B. F.: In vitro studies of colon carcinogenesis in Fisher 344 rats. N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine-induced changes in colon epithelium in explant culture; JNCI. 66 (1981) pp 403
- (224) Shamsuddin A. K. M., Weiss L., Phelps P. C., Trump B. F.: Colon epithelium IV. Human Colon carcinogenesis. Changes in human colon mucosa adjacent to and remote from carcinomas of the colon; JNCI. 66 (1981) pp 413
- (225) Shearman D. J. C., Finlyson N. D. C., Wilson R., Samson R. R.: Carcinoma of the stomach and early pernicious anemia; Lancet 1 (1966) pp 403
- (226) Shields J. W., Touchon R. C., Dickson D. R.: Quantitative studies on small lymphocyte disposition in epithelial cells; Am. J. Pathol. 54 Nr. 1 (1969) pp 129
- (227) Sievers M. L.: Unusual comparative frequency of gastric carcinoma, pernicious anemia and peptic ulcer in south wester american indians; Gastroenterology 65 (1973) pp 867
- (228) Sipponen P., Seppälä K., Varis K., Hjelt L., Hiamäki T., Siurala M., Kekki M.: Intestinal metaplasia with colonic-type sulphomucius in the gastric mucosa; Its association with gastric carcinoma; Acta Path. Microbiol. Scand. 88 A (1980) pp 217
- (229) Sipponen P., Kekki M.: Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: Statistical calculations of cross-sectional data; Int. J. Cancer 35 (1985) pp 173

- (230) Sirula M., Seppälä K.: Atrophic gastritis as a possible precursor of gastric carcinoma and pernicious anemia: Results of follow-up examinations; *Acta Med. Scand.* 166 (1960) pp 455
- (231) Spicer S. S.: Diamine methods for differentiating mucosubstances histochemically; *J. Histochem. Cytochem.* 13 (1964) pp 211
- (232) Stalsberg H., Taksdal S.: Stomach cancer following surgery for benign conditions; *Lancet* 2 (1971) pp 1175
- (233) Stalsberg H.: Stomach cancer and previous gastric surgery; *Gastroenterology* 62 (1972) pp 1276
- (234) Strickland R. G., Mackay J. R.: A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis; *Am. J. Dig. Dis.* 18 (1973) pp 426
- (235) Sugano H., Nakamura K., Takagi K.: An atypical epithelium of the stomach. A clinico-pathological entity; *Gann Monogr. Cancer Res* 11 (1971) pp 257
- (236) Swynnerton B. F., Truelove S. C.: Simple gastric ulcer and carcinoma; *Br. Med. J.* ii (1951) pp 1243
- (237) Takeshi O., Ogino A., Tohma H.: Histogenesis of microscopic adenoma and hyperplastic (metaplastic) gland in non-polyposis coli; *Dis. Colon Rectum* 24 (1981) pp 375
- (238) Takezawa H.: Studies on the gastric atypical epithelium: Comparison of it with early gastric cancer type IIa; *Gastroenterol. Endosc.* 15 (1973) pp 375
- (239) Taksdal S., Stalsberg H.: Histology of gastric carcinoma occurring after gastric surgery for benign conditions; *Cancer* 32 (1973) pp 162
- (240) Taniguchi H., Ishiguro S., Mishima T.: Histopathological and histochemical studies on the borderline lesion of the stomach; *Saishin-Igaku* 36 (1981) pp 31
- (241) Teglebjärg P. S., Nielsen H. O.: "Small intestinal type" and "colonic type" intestinal metaplasia of the human stomach; *Acta Path. Microbiol. Scand.* 86 A (1978) pp 361
- (242) Terjesen T., Erichsen H. G.: Carcinoma of the gastric stump after operation for benign gastroduodenal ulcer; *Acta Chir. Scand.* 142 (1976) pp 256

- (243) Tomasulo J.: Gastric polyps. Histologic types and their relationship to gastric carcinoma; *Cancer* 27 (1971) pp 1346
- (244) Twomey J. J., Jordan P. H., Jarrold T. u.a.: The syndrom of immunglobulin deficiency and pernicious anemia; *Am. J. Med.* 47 (1969) pp 340
- (245) Ungar B., Strickland R. G., Francis C. M.: The prevalence and significance of circulating antibodies to gastric intrinsic factor and parietal cells in gastric carcinoma; *Gut* 12 (1971) pp 903
- (246) Varis K., Stenman U., Lehtola J., Siurala M.: Gastric lesion and pernicious anemia: a family study; *Acta hepato-gastro-ent.* 25 (1978) pp 62
- (247) Varis K.: Surveillance of pernicious anemia; In: *Precancerous Lesions of the Gastrointestinal Tract*; Hrsg.: Sherlock P., Morson B. C., Barbara L., Veronesi U.; Raven Press New York (1983)
- (248) Walk L.: Villous tumor of the stomach; *Arch. Intern. Med.* 87 (1951) pp 560
- (249) Wanke M.: Magen; In: *Spezielle pathologische Anatomie Band 2, Teil 1*; Hrsg.: Doerr W., Seifert G., Uehlinger E.; Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1971)
- (250) Wells M., Stewart M., Dixon M. F.: Mucin histochemistry of gastric intestinal metaplasia (Abstract.); *J. Pathol.* 138 (1982) pp 70
- (251) Wood G. M., Bates C., Brown R. C., Losowsky M. S.: Intramucosal carcinoma of the gastric antrum complicating Menetrier's disease; *J. Clin. Pathol.* 36 (1983) pp 1071
- (252) Woolf C. M.: A further study on the familial aspects of carcinoma of the stomach; *Am. J. Human Genet.* 8 (1956) pp 102
- (253) World Health Organization: Report of a WHO meeting on the histological definition of precancerous lesions; WHO Geneva (1972)
- (254) World Health Organization (Morson B. C., Sobin L. H.): Histological typing of intestinal tumours; *International Histological Classification of Tumours*; Vol. 15 WHO Geneva (1976)

- (255) World Health Organization (Oota K., Sobin L. H.): Histological typing of gastric and oesophageal tumours; International Histological Classification of Tumours; Vol. 18 WHO Geneva (1977)
- (256) Yamagata S., Hisamichi S.: Precancerous lesions of the stomach, World. J. Surg. 3 (1979) pp 671
- (257) Yoshii T.: Benign and malignant borderline lesions of stomach; Stomach and Intestine 10 (11) (1975) pp 1471
- (258) Zamchek N., Grable A., Ley A.: Occurrence of gastric cancer in patients with pernicious anemia; New Engl. J. Med. 252 (1955) pp 1111
- (259) Zhang Y.: Epithelial dysplasia of the stomach and its relationship with gastric cancer; In: Precursors of Gastric Cancer; Hrsg.: Ming S. - C.; Praeger Publishers New York, Philadelphia, Eastbourne, Toronto, Hong Kong, Tokyo, Sydney (1984)

7. ANHANG

Ergebnis der Regressionsanalyse (Aufgeführt sind nur die Untersuchungspunkte, wo auf Grund der komplexen Vorgehensweise Einflüsse des Untersuchers nicht auszuschließen waren):

Bei völliger Identität der Fremd- und Eigendaten würde sich ρ zu 1, β zu 1 und α zu 0 ergeben.

Untersuchungspunkt(e)	Korrelation (ρ)	Steigung (β)	Absolutglied (α)
Mitosen Zone I Anzahl (Dys)	0,90	0,70	0,60
Mitosen Zone II Anzahl (Dys)	0,91	0,98	- 0,55
Mitosen Zone III Anzahl (Dys)	0,96	1,10	0,06
Prophase - Mitosen (Dys)	0,74	2,20	- 1,40
Metaphase - Mitosen (Dys)	0,84	0,89	0,28
Anaphase - Mitosen (Dys)	0,68	0,77	0,45
Telophase - Mitosen (Dys)	0,83	1,00	0,20
atypische Mitosen (Dys)	0,85	1,02	- 0,16
durchschnittliche Größe von 10 Mitosen (Dys)	0,84	0,92	0,57
Prophase - Mitosen (IM)	0,45	0,60	0,40
Metaphase - Mitosen (IM)	0,75	0,81	0,56
Anaphase - Mitosen (IM)	0,87	0,81	0,35
Telophase - Mitosen (IM)	0,75	0,75	0,17
atypische Mitosen (IM)	0,79	0,83	0,00
durchschnittliche Größe von 10 Mitosen (IM)	0,87	1,35	- 2,51
EAZ - Anzahl (Dys)	0,95	1,08	- 1,39

Verwendete Untersuchungsbögen:

UNTERSUCHUNGSBOGEN: DYSPLASIE DER MAGENSCHLEIMHAUT

Lfd. Nr. 1-3

Kartenart 4

Präp. Nr. 5-9

Jahr 10-11

Alter (vollendetes Lebensjahr) 12-13

Geschlecht 1 = männlich 2 = weiblich 3 = ? 14

Wiederholer 1 = ja 2 = nein 15

Falls ja = Alte Nummer(n) 16-22

23-29

MAKROSKOPIE

Lokalisation 1 = Antrum 5 = Anastomose 30
 2 = Angulus 6 = Restmagen
 3 = Corpus 9 = A. Jernnorta
 4 = Cardia

Endoskopie 1 = Polyp 4 = Ulcus 7 = V. a. Neopl. 31
 2 = Flach. Polyp 5 = Gastritis 8 = Ohne Befund
 3 = Erosion 6 = Falte 9 = Anders

HISTOLOGIE

Gastritis Antrum 1 = N.E. 4 = OFL - IM 32
 2 = N.R. 5 = CAG
 3 = OFL 6 = CAG - IM

Gastritis Corpus 1 = N.E. 4 = OFL - IM 33
 2 = N.R. 5 = CAG
 3 = OFL 6 = CAG - IM

Gastritis Anastomose 1 = N.E. 4 = OFL - IM 34
 2 = N.R. 5 = CAG
 3 = OFL 6 = CAG - IM

Struktur Dysplasie 1 = N.E. 4 = Papillär 35
 2 = Tubulär 5 = Tubulo-Papillär
 3 = Tubulär/Cysten 9 = Anders

ZYTOLOGIE

Kerne Form 1 = N.E. 4 = Pleomorph 36
 2 = Rund 9 = Anders
 3 = Oval

Farne Lage 1 = N.E. 2 = Apikal 37
 3 = Basal 5 = Mehrreihig
 4 = Mitte 9 = Anders

- 2 -

Kern - Plasma Rel.	1 = N.E.	☐ 36
	2 = Normal	
	3 = Verschoben	
Chromatin	1 = N.E.	☐ 39
	2 = Normal	
	3 = Vergrößert	
Nukleolen	1 = N.E.	☐ 40
	2 = Nicht vorhanden	
	3 = Vereinzelt	
	4 = Vorhanden	
	5 = Generell vorhanden	

MITOSEN

Summe aus 3 Krypten (nur bei Transversalschnitt):		
Mitosen Zone I Anzahl		☐ 41-42
(Oberes Drittel der Krypten)		
Mitosen Zone II Anzahl		☐ 43-44
(Mittleres Drittel)		
Mitosen Zone III Anzahl		☐ 45-46
(Kryptengrund)		
Summe aus 3 x 3 Kästchen:		
Mitosen in der Dysplasie	Prophase	☐ 47-48
	Metaphase	☐ 49-50
	Anaphase	☐ 51-52
	Telophase	☐ 53-54
	Atypisch (Nicht zuordenbar)	☐ 55-56
Max. Durchmesser von	1	☐ 57-58
10 willkürlich ausgewählten	2	☐ 59-60
Mitosen aus der Dysplasie	3	☐ 61-62
(in Teilstrichen)	4	☐ 63-64
	5	☐ 65-66
	6	☐ 67-68
	7	☐ 69-70
	8	☐ 71-72
	9	☐ 73-74
	10	☐ 75-76

- 3 -

	Ist. Nr.		1-4
	Varietät		4
Summe aus 5 x 3 Kästchen:			
Mitosen in der IM (evtl. normal strukt. Schleimhaut, falls keine IM)	Prophase		-
	Metaphase		-
	Anaphase		9-10
	Telophase		11-1
	Atypisch (Nicht zuordenbar)		14-14
Max. Durchmesser von 10 willkürlich ausgewählten Mitosen aus der IM (evtl. normal strukt. Schleimhaut, falls keine IM) (in Teilstrichen)	1		15-16
	2		17-18
	3		19-20
	4		21-22
	5		23-24
	6		25-26
	7		27-28
	8		29-30
	9		31-3
	10		34-34
Mucosubstanzen in der Dysplasie	1 = N.E. 2 = Neutral 3 = Neutral/Sialo 4 = Neutral/Sialo/Sulfo 5 = Neutral/Sulfo	6 = Sialo 7 = Sialo/Sulfo 8 = Sulfo 9 = Anders	45
IM in Umgebung	1 = N.E. 2 = ja 3 = nein		36
Mucosubstanzen in der IM	1 = N.E. 2 = Neutral 3 = Neutral/Sialo 4 = Neutral/Sialo/Sulfo 5 = Neutral/Sulfo	6 = Sialo 7 = Sialo/Sulfo 8 = Sulfo 9 = Anders	37
Panethzellen	1 = N.E. 3 = Vereinzelt 2 = Keine 4 = Viele		38

EAZ (Enterochromaffine Zellen)

EAZ nicht auswertbar 1 = Präparat zu klein ☐ 39
 2 = Grimelius-Färbung auch in
 Wiederholung; nicht
 auswertbar

EAZ Anzahl/HPF ☐ ☐ 40-41

EAZ Anordnung 1 = Circumscribt ☐ 42
 2 = Inselartige Areale
 3 = Diffus über die ganze
 Dysplasie verteilt

Sogn. Rote Zellen 1 = N.E. 3 = Vereinzelt ☐ 43
 (Degenerative Zellen, 2 = Keine 4 = Viele
 atypische Mitosen?)

Dysplasie 1 = Nicht graduierbar ☐ 44
 2 = Mild (Grad I)
 3 = Moderate (Grad II)
 4 = Severe (Grad III)

Carzinom in Monaten vorher ☐ ☐ 45-46

Carzinomtyp 1 = N.E. 3 = Diffuser Typ ☐ 47
 2 = Intestinaler Typ 4 = Mischtyp

Carzinom in Monaten nachher ☐ ☐ 48-49

Carzinomtyp 1 = N.E. 3 = Diffuser Typ ☐ 50
 2 = Intestinaler Typ 4 = Mischtyp

Bemerkungen 1 = ja 2 = nein ☐ 51
 Wenn ja:

☐ 52

☐ 53

VERGLEICHSGRUPPE: REGENERATIVE SCHLEIMHAUTHYPERPLASIEN

	Id. Nr.		1
	Präp. Nr.		2
	Jahr		3
Alter (vollendetes Lebensjahr)			4
Geschlecht 1 = männlich 2 = weiblich 3 = ?			12
Lokalisation 1 = Antrum 4 = Cardia 6 = Restmagen			11
2 = Angulus 5 = Anastomose 9 = Andornote			
3 = Corpus			
Als Umgebung einer(s) 1 = Ulcus 2 = Erosion 3 = Anders			14
Summe aus 3 Krypten (nur bei Transversalschnitt):			
Mitosen Zone I Anzahl			15-1
(Oberes Drittel der Krypten)			
Mitosen Zone II Anzahl			17-1
(Mittleres Drittel)			
Mitosen Zone III Anzahl			19-2
(Kryptengrund)			
Summe aus 3 x 3 Kästchen:			
Mitosen Prophase			21-2
Metaphase			23-2
Anaphase			25-2
Telophase			27-2
Atypisch (Nicht zuordenbar)			29-3
Max. Durchmesser von 10 willkürlich ausgewählten Mitosen (in Teilstrichen)	1		31-2
	2		33-2
	3		35-3
	4		37-3
	5		39-4
	6		41-4
	7		43-4
	8		45-4
	9		47-1
	10		49-

LEBENS LAUF:

- 19.08.1961: Geboren in Regensburg
Eltern: Johann Semmelmayr und
Rita Semmelmayr, geb. Gebhardt
- 07.09.1967 - Besuch der Grundschule Landshut -
21.07.1971: St. Wolfgang
- 01.09.1971 - Besuch des Hans-Leinberger Gymnasiums
27.06.1980: Landshut
- 27.06.1980: Allgemeine Hochschulreife
- 01.01.1981 - Ableistung des Grundwehrdienstes beim
15.10.1981: Gebirgssanitätsbataillon 8 in Murnau und
im Sanitätsbereich des Panzerartillerie-
bataillons 245 in Landshut
- 15.10.1981: Auf eigenen Wunsch Entlassung aus der
Bundeswehr
- 01.11.1981 Beginn des Studiums der Humanmedizin
an der Ludwig-Maximilians Universität
München
- 18.08.1983: Ärztliche Vorprüfung
- 30.08.1984: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 22.08.1986: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 30.04.1987: Eheschließung mit Frl. Christine Oberprieler
- 12.10.1987: Geburt einer Tochter
- 28.10.1987: Schriftlicher Teil des Dritten Abschnitts
der Ärztlichen Prüfung
- 04.11.1987: Mündlicher Teil des Dritten Abschnitts
der Ärztlichen Prüfung
- 20.11.1987: Approbation als Arzt

